



3

Inflamación y reparación

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

- Perspectiva general de la inflamación: definiciones y características generales 71**
- Hitos históricos 73
 - Causas de la inflamación 73
 - Reconocimiento de microbios y células dañadas 74
 - Inflamación aguda 75**
 - Reacciones de los vasos sanguíneos en la inflamación aguda 75
 - Cambios en el flujo y el calibre de los vasos 75
 - Aumento de la permeabilidad vascular (extravasación vascular) 76
 - Respuestas de los vasos y ganglios linfáticos 76
 - Reclutamiento de leucocitos para los sitios de inflamación 77
 - Adhesión de leucocitos al endotelio 77
 - Migración de leucocitos a través del endotelio 78
 - Quimiotaxis de los leucocitos 79
 - Fagocitosis y eliminación del agente causal 80
 - Fagocitosis 80
 - Destrucción intracelular de microbios y residuos 81
 - Trampas extracelulares de neutrófilos 83
 - Lesión tisular mediada por leucocitos 84
 - Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados 84

- Terminación de la respuesta inflamatoria aguda 85
- Mediadores de la inflamación 85
 - Aminas vasoactivas: histamina y serotonina 86
 - Metabolitos del óxido araquidónico 86
 - Citoquinas y quimiocinas 88
 - Sistema del complemento 90
 - Otros mediadores de la inflamación 92
- Patrones morfológicos de la inflamación aguda 93
 - Inflamación serosa 93
 - Inflamación fibrinosa 93
 - Inflamación purulenta (supurativa) y absceso 94
 - Úlceras 94
 - Evolución de la inflamación aguda 95
 - Resumen de la inflamación aguda 95
- Inflamación crónica 96**
 - Causas de inflamación crónica 96
 - Características morfológicas 96
 - Células y mediadores de la inflamación crónica 97
 - Papel de los macrófagos 97
 - Papel de los linfocitos 98
 - Otras células en la inflamación crónica 99
 - Inflamación granulomatosa 100
- Efectos sistémicos de la inflamación 101**

- Reparación de tejidos 103**
- Perspectiva general de la reparación de tejidos 103
 - Regeneración de células y tejidos 103
 - Proliferación celular: señales y mecanismos de control 103
 - Mecanismos de regeneración de tejidos 104
 - Reparación por depósito de tejido conjuntivo 105
 - Pasos en la formación de cicatriz 105
 - Angiogénesis 106
 - Depósito de tejido conjuntivo 107
 - Remodelación del tejido conjuntivo 107
 - Factores que influyen en la reparación tisular 108
 - Ejemplos de reparación de tejidos y fibrosis 108
 - Cicatrización de heridas cutáneas 108
 - Fibrosis de órganos parenquimatosos 110
 - Anomalías en la reparación de tejidos 110
 - Defectos en la cicatrización: heridas crónicas 110
 - Cicatrización excesiva 110

PERSPECTIVA GENERAL DE LA INFLAMACIÓN: DEFINICIONES Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

La inflamación es una respuesta de los tejidos vascularizados que transportan leucocitos y moléculas de defensa del huésped de la circulación a los sitios de infección y lesión celular para eliminar los agentes agresores. Aunque, tanto en el léxico médico como en el general, el término inflamación da idea de reacción perjudicial, en realidad se trata de una respuesta protectora, esencial para la supervivencia. Sirve para librar al huésped de la causa inicial de la lesión celular (p. ej., microbios, toxinas) y de sus consecuencias (p. ej., células y tejidos

necróticos). Entre los mediadores de la defensa se cuentan leucocitos fagocíticos, anticuerpos y proteínas del complemento. La mayoría de ellos normalmente circulan en estado de reposo en la sangre, desde la que pueden ser rápidamente reclutados a cualquier lugar del cuerpo. Algunas de las células implicadas en las respuestas inflamatorias también residen en los tejidos, donde actúan como centinelas ante posibles amenazas. El proceso inflamatorio libera células y proteínas circulantes a los tejidos y activa las células reclutadas y residentes, así como las moléculas solubles, que a continuación actúan para deshacerse de las sustancias nocivas o no deseadas. Sin inflamación, las infecciones quedarían sin control, las heridas nunca cicatrizarían y los tejidos lesionados podrían sufrir heridas supurativas permanentes. El sufijo *-itis* denota inflamación de un órgano, como en la apendicitis, la conjuntivitis o la meningitis.

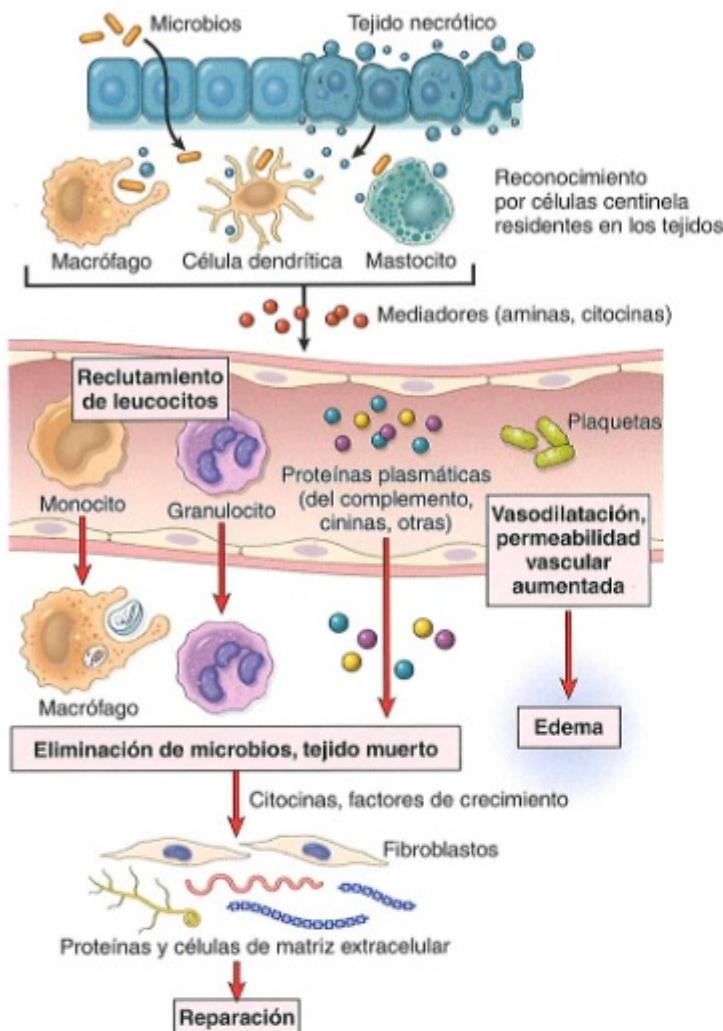


Figura 3.1 Secuencia de episodios en una reacción inflamatoria. Las células centinela de los tejidos (macrófagos, células dendríticas y otros tipos celulares) reconocen los microbios y las células dañadas y liberan mediadores, que desencadenan las reacciones vasculares y celulares de la inflamación.

La reacción inflamatoria típica se desarrolla a través de una serie de pasos secuenciales (fig. 3.1):

- **Reconocimiento** del agente nocivo que es el estímulo inicial de la inflamación. Las células implicadas en la inflamación (células centinela residentes en los tejidos, fagocitos y otras) están equipadas con receptores que reconocen productos microbianos y sustancias liberadas por las células dañadas. Estos receptores se describen con detalle más adelante. La participación de los receptores posibilita la producción de mediadores de inflamación, que a continuación desencadenan los siguientes pasos de la respuesta inflamatoria.
- **Reclutamiento** de leucocitos y proteínas plasmáticas en los tejidos. Dado que la sangre perfunde todos los tejidos, los leucocitos y proteínas como el complemento pueden ser conducidos a cualquier foco de invasión microbiana o lesión celular. Cuando los microbios patógenos invaden los tejidos, o cuando las células de dichos tejidos mueren, los leucocitos (primero principalmente neutrófilos y luego monocitos y linfocitos) y las proteínas plasmáticas son rápidamente conducidos desde la circulación al sitio extravascular en el que se localiza el agente agresor. El éxodo de células y proteínas plasmáticas desde la sangre requiere cambios coordinados

en los vasos sanguíneos y secreción de mediadores, descritos con detalle más adelante.

- La **eliminación** del estímulo para la inflamación depende principalmente de las células fagocíticas, que ingieren y destruyen microbios y células muertas.
- La **regulación** de la respuesta es importante para la terminación de la reacción cuando ha cumplido su propósito.
- La **reparación** consiste en una serie de procesos que curan el tejido dañado. En este proceso, el tejido lesionado es reemplazado gracias a la regeneración de las células supervivientes y el llenado de los defectos residuales con tejido conjuntivo (cicatrización).

Antes de analizar los mecanismos y funciones y la patología de la respuesta inflamatoria, es útil revisar algunas de sus propiedades fundamentales.

- **Componentes de la respuesta inflamatoria.** Los principales participantes en la reacción inflamatoria en los tejidos son los vasos sanguíneos y los leucocitos (v. fig. 3.1). Como se expondrá con detalle más adelante, los vasos sanguíneos responden al estímulo inflamatorio relajándose y aumentando su permeabilidad, lo que hace que determinadas proteínas circulantes accedan al sitio de infección o al tejido dañado. Además, el endotelio que reviste los vasos sanguíneos también varía, de modo que los leucocitos circulantes se adhieren y, a continuación, migran a los tejidos. Una vez reclutados, los leucocitos se activan y adquieren la capacidad de ingerir y destruir microbios y células muertas, así como cuerpos extraños y otros materiales no deseados de los tejidos.
- **Consecuencias nocivas de la inflamación.** Las reacciones inflamatorias de protección frente a las infecciones van a menudo acompañadas de daño de tejidos locales y se asocian a signos y síntomas (p. ej., dolor y deterioro funcional). No obstante, es característico que estas reacciones nocivas sean de resolución espontánea y remitan a medida que la inflamación se reduce, causando afectación leve o no permanente. En cambio, hay muchas enfermedades en las que la reacción inflamatoria no se orienta de forma adecuada (p. ej., contra los tejidos propios en las enfermedades autoinmunitarias), se genera contra sustancias que habitualmente no son perjudiciales (p. ej., en las alergias) o no es bien controlada. En estos casos, la reacción inflamatoria, normalmente protectora, se convierte en causa de enfermedad, y la afectación que origina es el rasgo dominante. En medicina clínica se presta gran atención a las consecuencias lesivas de la inflamación (tabla 3.1). Las reacciones inflamatorias son subyacentes a enfermedades crónicas comunes, como artritis reumatoide, ateroesclerosis y fibrosis pulmonar, así como a reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales ante picaduras de insecto, alimentos, fármacos y toxinas. Esto justifica la abundancia en nuestras farmacias de fármacos antiinflamatorios, cuya finalidad es controlar las secuelas perjudiciales de la inflamación sin interferir en sus efectos beneficiosos. La inflamación también se ve implicada en una amplia variedad de enfermedades que se consideran esencialmente metabólicas, degenerativas o genéticas, como la diabetes de tipo 2, la enfermedad de Alzheimer y el cáncer. Debido al amplio espectro de consecuencias perjudiciales de la inflamación, en ciertos medios se la designa, con tono ciertamente melodramático, como «el asesino silencioso».
- **Inflamación local y sistémica.** La mayoría de los análisis se centran en la reacción tisular, que es una respuesta inflamatoria a una infección localizada o a una lesión tisular. Aunque estas reacciones locales tienen manifestaciones sistémicas (p. ej.,

Tabla 3.1 Enfermedades causadas por reacciones inflamatorias

Trastornos	Células y moléculas implicadas en la lesión
Agudos	
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Neutrófilos
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Glomerulonefritis	Anticuerpos y complemento; neutrófilos, monocitos
Shock séptico	Citocinas
Crónicos	
Artritis	Linfocitos, macrófagos; anticuerpos?
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Ateroesclerosis	Macrófagos; linfocitos
Fibrosis pulmonar	Macrófagos; fibroblastos

IgE, inmunoglobulina E.

Se enumeran ejemplos seleccionados de enfermedades en las que la respuesta inflamatoria desempeña un papel significativo en la lesión tisular. Algunas, como el asma, pueden presentarse con inflamación aguda o como afección crónica con brotes repetidos de exacerbación aguda. Estas enfermedades y sus patogenias se analizan en los capítulos correspondientes.

fiebre en caso de faringitis bacteriana o vírica), en buena medida la inflamación queda confinada al sitio de infección o lesión. En situaciones poco frecuentes, como determinadas infecciones bacterianas diseminadas, la reacción inflamatoria es sistémica y origina anomalías patológicas generalizadas. Dicha reacción se denomina *sepsis*, una forma del llamado *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*. Este importante trastorno se analiza en el capítulo 4.

- **Mediadores de la inflamación.** Las reacciones vasculares y celulares a la inflamación son desencadenadas por factores solubles, producidos por diversas células o derivados de proteínas plasmáticas, y son generadas o activadas en respuesta al estímulo inflamatorio. Los microbios, las células necróticas (con independencia de la causa de la muerte celular) y también la hipoxia pueden inducir elaboración de mediadores inflamatorios, que inducen la inflamación. Estos mediadores iniciyan amplifican la respuesta inflamatoria y determinan sus pautas, gravedad, y manifestaciones clínicas y patológicas.
- **Inflamación aguda y crónica.** Originalmente, la diferencia entre inflamación aguda y crónica se basaba en la duración de la reacción, aunque ahora se sabe que se diferencian en varios aspectos (tabla 3.2). La inflamación aguda es una respuesta rápida, a menudo autolimitada, frente a agentes agresores que se eliminan con facilidad, como muchas bacterias y hongos, y a células muertas. Habitualmente aparece en

Tabla 3.2 Características de la inflamación aguda y crónica

Característica	Aguda	Crónica
Inicio	Rápido: en minutos u horas	Lento: en días
Infiltrado celular	Principalmente neutrófilos	Monocitos/ macrófagos y linfocitos
Lesión tisular, fibrosis	Generalmente leve y de resolución espontánea	A menudo, grave y progresiva
Signos locales y sistémicos	Pronunciados	Menores

minutos u horas y su duración es corta (de unas horas a pocos días). Se caracteriza por exudado de líquido y proteínas plasmáticas (edema) y por migración de leucocitos, predominantemente neutrófilos. Si el estímulo agresor se elimina, la reacción remite y la lesión residual es reparada.

La inflamación crónica puede suceder a la aguda o desarrollarse *de novo*. Es una respuesta frente a agentes difíciles de erradicar, como ciertas bacterias (p. ej., bacilos tuberculosos) y otros patógenos (como virus y hongos), así como autoantígenos y antígenos ambientales. La inflamación crónica es más duradera y se asocia a mayor grado de destrucción y cicatrización tisulares (fibrosis). En ocasiones, la inflamación crónica coexiste con una inflamación aguda no resuelta, como puede suceder en las úlceras pépticas.

Hitos históricos

Aunque las características clínicas de la inflamación fueron ya descritas en un papiro egipcio fechado en torno al año 3000 a. C., Celso, escritor romano del siglo I d. C., fue el primero en enumerar los cuatro signos cardinales de la inflamación: *rubor* (eritema), *tumor* (hinchazón), *calor* y *dolor*. Tales son los signos que tipifican la inflamación aguda. Un quinto signo, la pérdida de función (*functio laesa*), fue añadido por Rudolf Virchow en el siglo XIX. En 1793, el cirujano escocés John Hunter observó lo que actualmente se considera un hecho evidente: que la inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta estereotipada que ejerce un efecto saludable en el huésped. En la década de 1880, el biólogo ruso Elie Metchnikoff descubrió el proceso de la *fagocitosis*, observando la ingestión de espinas de rosal por parte de amebocitos de larvas de estrellas de mar y la ingestión de bacterias por leucocitos de mamíferos. Este investigador concluyó que el propósito de la inflamación era llevar células fagocíticas a la zona lesionada para englobar las bacterias invasoras. Este planteamiento fue satirizado por el dramaturgo George Bernard Shaw, quien en su obra *El dilema del doctor* hacía que el médico protagonista afirmara que el remedio universal para todas las enfermedades era «la estimulación de los fagocitos». Sir Thomas Lewis, estudiando la respuesta inflamatoria en la piel, estableció que sustancias químicas, como la histamina (producida localmente en respuesta a la lesión), median los cambios vasculares de la inflamación. Este concepto esencial subraya la importancia de los descubrimientos de los mediadores químicos de la inflamación y del uso de fármacos antiinflamatorios en medicina clínica.

Causas de la inflamación

Las reacciones inflamatorias son desencadenadas por diversos estímulos:

- **Infecciones** (bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias) y toxinas microbianas son las causas más frecuentes y médicaamente más importantes de la inflamación. Los patógenos infecciosos generan diversas respuestas inflamatorias, que pueden ir desde una inflamación aguda leve, que provoca una lesión leve o no induce lesiones y que erradica satisfactoriamente la infección, hasta reacciones sistémicas graves potencialmente mortales o reacciones crónicas prolongadas, que dan lugar a lesión tisular extensa. Los resultados vienen determinados en buena medida por el tipo de patógeno y la respuesta del huésped y, hasta cierto punto, por otras características del huésped poco definidas.
- La *necrosis tisular* induce inflamación con independencia de la causa de la muerte celular. Las células pueden morir por isquemia (reducción del flujo sanguíneo, como en el infarto

de miocardio), traumatismo o agresión física y química (p. ej., lesiones térmicas, como quemaduras y congelaciones, o exposición a radiaciones o ciertas sustancias químicas). Se sabe que diversas moléculas liberadas por las células necróticas, algunas de las cuales se describen más adelante, provocan inflamación.

- Los *cuerpos extraños* (astillas, suciedad, suturas) causan inflamación, por sí mismos o por producir una lesión tisular traumática o transportar microorganismos. Incluso las sustancias endógenas pueden ser nocivas si se depositan en los tejidos. Entre ellas se cuentan cristales de urato (gota), cristales de colesterol (ateroesclerosis) y lípidos (síndrome metabólico asociado a obesidad).
- En las *reacciones inmunitarias* (también llamadas de *hipersensibilidad*), el sistema inmunitario, normalmente protector, daña los propios tejidos de la persona afectada. Las respuestas inmunitarias lesivas pueden dirigirse, de forma anómala, contra los autoantígenos, dando lugar a enfermedades autoinmunitarias, o bien ser reacciones contra sustancias ambientales, como en las alergias, o contra microbios. En estas patologías, la inflamación es causa destacada de lesión tisular (v. capítulo 6). Dado que los estímulos generadores de respuestas inflamatorias (p. ej., autoantígenos y antígenos ambientales) no pueden eliminarse, las reacciones autoinmunitarias y alérgicas tienden a ser persistentes y difíciles de curar; a menudo se asocian a inflamación crónica y son causas significativas de morbimortalidad. La inflamación es provocada principalmente por citocinas producidas por los linfocitos T y otras células del sistema inmunitario (v. capítulo 6).

Reconocimiento de microbios y células dañadas

El reconocimiento de los componentes o las sustancias microbianas liberados por células dañadas es el paso inicial en las reacciones inflamatorias. Las células y los receptores que desarrollan esta función evolucionaron para proteger a los organismos multicelulares de los microbios en el entorno, y las respuestas que desencadenan son esenciales para la supervivencia de los organismos. Diversos receptores celulares y proteínas circulantes son capaces de reconocer los microbios y productos causantes de potencial daño celular, estimulando la inflamación.

- *Receptores microbianos de las células.* Las células expresan receptores en su membrana plasmática (para microorganismos extracelulares), los endosomas (para microbios ingeridos) y el citosol (para microbios intracelulares), y ello permite que las células sean sensibles a invasores extraños en cualquier compartimento. El mejor tipificado de tales receptores pertenece a la familia de los *receptores de tipo Toll (TLR)*; estos y otros receptores propios de la inmunidad innata se describen en el capítulo 6. Los receptores se expresan en múltiples tipos celulares, como células epiteliales (por medio de las cuales los microbios penetran desde el medio externo), células dendríticas, macrófagos y otros leucocitos (que pueden encontrar microbios en diversos tejidos). La participación de estos receptores estimula la producción de moléculas implicadas en la inflamación, como las moléculas de adhesión de células endoteliales, citocinas y otros mediadores.
- *Sensores de lesión celular.* Todas las células tienen receptores citosólicos, como los *receptores de tipo NOD (NLR)*, que reconocen una diversidad de moléculas liberadas o alteradas como consecuencia del daño celular. Dichas moléculas incluyen las de ácido úrico (producto de degradación del ADN), trifosfato de adenosina (ATP; producido por mitocondrias dañadas), concentraciones reducidas de K⁺ intracelular (que

reflejan pérdida de iones por lesión de la membrana plasmática), ADN, cuando es liberado al citoplasma y no queda secuestrado en los núcleos, como debería suceder normalmente, y muchas otras. Estos receptores activan un complejo citóslico multiproteínico llamado *inflamasoma* (v. capítulo 6), que induce la producción de la citocina interleucina 1 (IL-1). La IL-1 recluta leucocitos y así da lugar a inflamación (v. más adelante). Las mutaciones de ganancia de función en los genes que codifican algunos de los receptores son causa de una serie de enfermedades raras agrupadas bajo el término síndromes autoinflamatorios, caracterizados por producción e inflamación espontánea de IL-1. Los antagonistas de la IL-1 son eficaces en el tratamiento de estos trastornos. El inflamasoma también se ve implicado en reacciones inflamatorias ante cristales de urato (causantes de gota), lípidos (en el síndrome metabólico y la diabetes de tipo 2 asociada a obesidad), cristales de colesterol (ateroesclerosis) y también depósitos de amiloide en el cerebro (enfermedad de Alzheimer). Tales alteraciones se analizan más adelante, en este y otros capítulos.

- *Otros receptores celulares implicados en la inflamación.* Además de reconocer directamente a los microbios, numerosos leucocitos expresan receptores para los fragmentos Fc de los anticuerpos y las proteínas del complemento. Estos receptores reconocen microorganismos recubiertos por anticuerpos y complemento (el proceso de revestimiento se llama opsonización), y fomentan tanto la ingestión y destrucción de los microorganismos como la inflamación.
- *Proteínas circulantes.* El sistema del complemento reacciona contra los microbios y produce mediadores de inflamación (descritos más adelante). Una proteína circulante, llamada lectina de unión a manosa, reconoce los azúcares microbianos y favorece la ingestión de los microbios y la activación del sistema del complemento. Otras proteínas, denominadas colectinas, también se unen y combaten los microorganismos.

CONCEPTOS CLAVE

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y CAUSAS DE LA INFLAMACIÓN

- La inflamación es una respuesta beneficiosa del huésped a los invasores y al tejido necrótico, aunque también puede causar daño celular.
- Sus principales componentes son una reacción vascular y una respuesta celular; ambas son activadas por mediadores derivados de las proteínas plasmáticas y de distintas células.
- Los pasos de la respuesta inflamatoria son los siguientes: 1) reconocimiento del agente agresor; 2) reclutamiento de leucocitos; 3) erradicación del agente; 4) regulación (control) de la respuesta, y 5) reparación (resolución).
- La inflamación aguda y la crónica difieren en la dinámica de la reacción, las principales células implicadas y el grado de lesión. El resultado de la inflamación aguda es la eliminación del estímulo nocivo, seguida de la atenuación de la reacción y la reparación del tejido dañado, o una lesión persistente causante de inflamación crónica.
- Entre las causas de inflamación se cuentan infecciones, necrosis tisular, cuerpos extraños, traumatismos y respuestas inmunitarias.
- Células epiteliales, macrófagos y células dendríticas tisulares, leucocitos y otros tipos celulares expresan receptores que detectan la presencia de microbios y sustancias liberadas por las células dañadas. Las proteínas circulantes reconocen a los microbios que han penetrado en la sangre.

INFLAMACIÓN AGUDA

La inflamación aguda tiene tres componentes principales: 1) dilatación de pequeños vasos, que da lugar a un aumento del flujo sanguíneo; 2) aumento de la permeabilidad de la microvasculatura, que permite que las proteínas plasmáticas y los leucocitos abandonen la circulación, y 3) migración de los leucocitos desde la microcirculación, acumulación en el foco de la lesión, y activación de los leucocitos para eliminar el agente causal (v. fig. 3.1). Cuando una persona hace frente a un agente lesivo, por ejemplo un microorganismo o células muertas, los fagocitos presentes en los tejidos intentan erradicarlo. Simultáneamente, los fagocitos y otras células centinela de los tejidos reconocen la presencia de sustancias extrañas o anómalas y reaccionan liberando citocinas, mensajeros lipídicos y otros mediadores inflamatorios. Algunos de esos mediadores actúan sobre pequeños vasos sanguíneos próximos y facilitan el flujo de salida del plasma y el reclutamiento de leucocitos circulantes, que se dirigen al sitio en el que se localiza el agente agresor.

Reacciones de los vasos sanguíneos en la inflamación aguda

Las reacciones vasculares de la inflamación aguda consisten en cambios en el flujo de sangre y en la permeabilidad de los vasos diseñados para optimizar el movimiento de las proteínas plasmáticas y de los leucocitos, tanto para abandonar el torrente circulatorio como para dirigirse a la localización de la infección o lesión. La extravasación de líquido, proteínas y células sanguíneas del sistema vascular al tejido intersticial o las cavidades corporales se conoce como exudación (fig. 3.2). Un exudado es un líquido extravascular que presenta una concentración elevada de proteínas y contiene abundantes restos celulares.

Su presencia implica la existencia de un proceso inflamatorio que ha aumentado la permeabilidad de los vasos sanguíneos pequeños. Un *trasudado* es un líquido con un bajo contenido de proteínas (la mayoría de ellas albúmina), material celular escaso o nulo y baja densidad. Esencialmente consta de un ultrafiltrado del plasma, producido como consecuencia de un desequilibrio osmótico o hidrostático a través de las paredes vasculares, sin aumento de la permeabilidad de los vasos (v. capítulo 4). El edema denota la presencia de un exceso de líquido en el espacio intersticial o en cavidades serosas; puede ser un exudado o un trasudado. Por último, el pus es un exudado inflamatorio purulento, rico en leucocitos (sobre todo neutrófilos) y en restos de células muertas y, muchas veces, microbios.

Cambios en el flujo y el calibre de los vasos

Los cambios de flujo y calibre de los vasos se inician inmediatamente después de la lesión y son los siguientes:

- La *vasodilatación* es inducida por acción de varios mediadores, sobre todo la histamina, sobre el músculo liso vascular. Es una de las primeras manifestaciones de la inflamación aguda. Primero afecta a las arteriolas y, a continuación, induce apertura de nuevos lechos capilares en el área. El resultado es un flujo sanguíneo aumentado, que causa calor y enrojecimiento (eritema) en el lugar de inflamación.
- Dicha vasodilatación va rápidamente seguida por un *aumento de la permeabilidad de la microvasculatura*, con liberación de líquido rico en proteínas a los tejidos extravasculares, proceso descrito con detalle más adelante.
- La pérdida de líquido y el mayor diámetro de los vasos conducen a un flujo sanguíneo más lento, a una concentración de eritrocitos en los vasos pequeños y a un aumento de la viscosidad sanguínea. Estos cambios dan lugar a un estancamiento en los pequeños vasos de eritrocitos de movimiento lento, la denominada *estasis*, en la que se observan

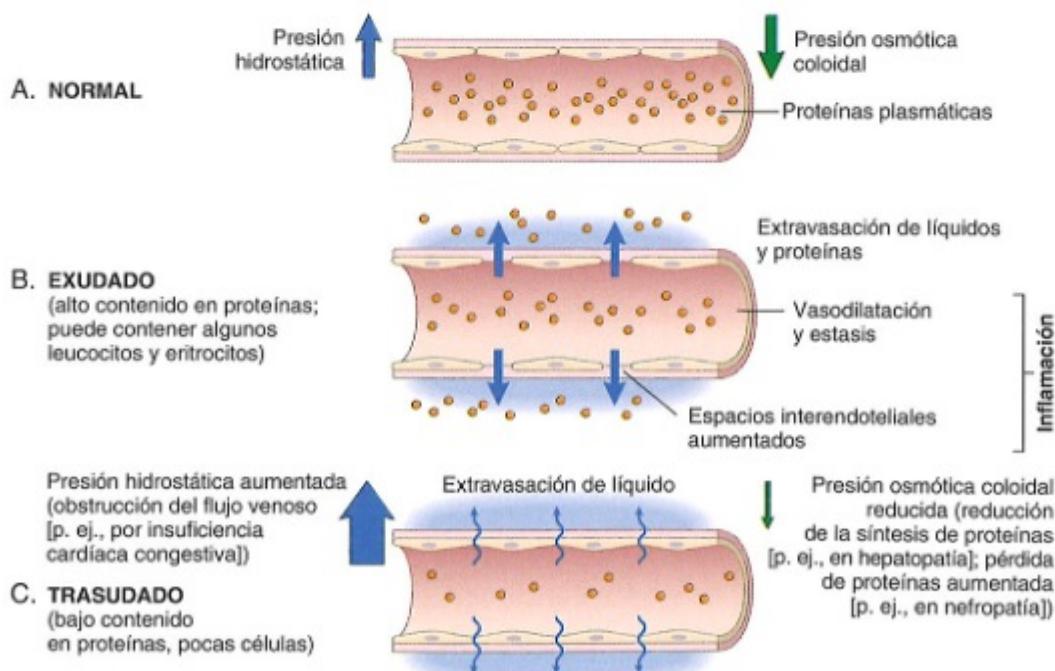


Figura 3.2 Formación de exudados y trasudados. A. La presión hidrostática normal (flecha azul) es de unos 32 mmHg en el extremo arterial de un lecho capilar y de 12 mmHg en el extremo venoso; la presión osmótica coloidal media es de unos 25 mmHg (flecha verde), lo que equivale a la presión capilar media. Así pues, el flujo neto de líquido a través del lecho vascular es casi nulo. B. Un exudado se forma en la inflamación debido a que la permeabilidad vascular aumenta por incremento de los espacios interendoteliales. C. El trasudado se forma cuando el líquido se extravasa por aumento de la presión hidrostática o reducción de la osmótica.

congestión vascular y enrojecimiento localizado del tejido afectado.

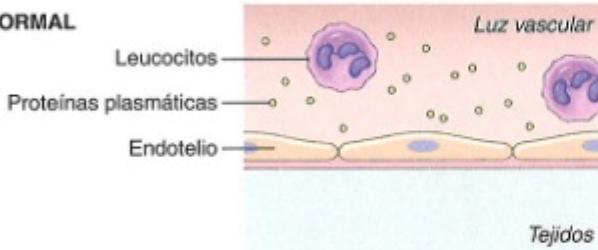
- A medida que se desarrolla la estasis, los leucocitos sanguíneos, principalmente neutrófilos, se acumulan en el endotelio vascular. Al mismo tiempo, las células endoteliales son activadas por mediadores producidos en los sitios de infección y lesión tisular, y expresan niveles incrementados de moléculas de adhesión. Tras adherirse al endotelio, los leucocitos migran poco después atravesando la pared vascular hacia los tejidos intersticiales, en una secuencia que se describe más adelante.

Aumento de la permeabilidad vascular (extravasación vascular)

Varios mecanismos son responsables del aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, rasgo característico de la inflamación aguda (fig. 3.3).

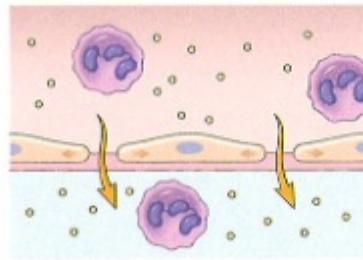
- La contracción de las células endoteliales causante de apertura de los espacios interendoteliales es el mecanismo más frecuente de extravasación vascular. Es inducido por histamina, bradicinina, leucotrienos y otros mediadores químicos. Se denomina respuesta transitoria inmediata, ya que tiene lugar inmediatamente después de la exposición al mediador y suele durar poco tiempo (de 15 a 30 min). En ciertas formas leves de lesión (p. ej., por quemadura, radiación o exposición a rayos ultravioleta o a algunas toxinas bacterianas), la extravasación vascular comienza con un retraso de entre 2 y 12 h y dura varias horas, o incluso días. Esta extravasación prolongada retardada puede deberse a contracción de las células endoteliales o a lesión endotelial leve. Las quemaduras solares son un ejemplo clásico de lesión que produce extravasación vascular tardía. Con frecuencia, las respuestas inmediata y tardía ocurren de forma secuencial.

A. NORMAL



B. RETRACCIÓN DE CÉLULAS ENDOTELIALES

- Inducida por histamina, otros mediadores
- Rápida y de vida corta (minutos)



C. LESIÓN ENDOTELIAL

- Causada por quemaduras térmicas, ciertas toxinas bacterianas
- Rápida, puede ser prolongada (de horas a días)

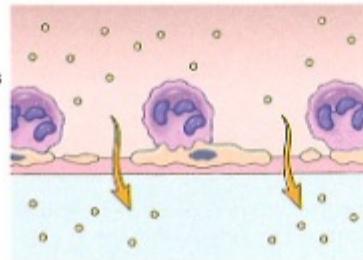


Figura 3.3 Principales mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación y sus características y causas subyacentes.

- Lesión endotelial*, que induce necrosis celular y desprendimiento. El daño directo del endotelio puede registrarse en lesiones físicas graves, por ejemplo quemaduras térmicas, o ser causado por las acciones de microbios y toxinas microbianas que dañan las células endoteliales. Los neutrófilos que se adhieren al endotelio durante la inflamación pueden también lesionar las células endoteliales y, por tanto, amplificar la reacción. En la mayoría de los casos, la extravasación comienza inmediatamente después de la lesión y se mantiene durante varias horas, hasta que los vasos dañados son trombosados o reparados.

Aunque estos mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular se describen por separado, probablemente todos ellos contribuyen en grado variable a las respuestas a la mayoría de los estímulos. Por ejemplo, en diversas etapas de una quemadura térmica, la extravasación es consecuencia de contracción endotelial mediada químicamente y de lesión endotelial, directa y dependiente de los leucocitos. La extravasación vascular inducida por estos mecanismos puede causar una pérdida de líquidos potencialmente mortal en pacientes con quemaduras graves.

Respuestas de los vasos y ganglios linfáticos

Además de los vasos sanguíneos, también los vasos linfáticos participan en la inflamación aguda. El sistema de los vasos y ganglios linfáticos filtra y limpia los líquidos extravasulares. Los vasos linfáticos drenan la pequeña cantidad de líquido extravascular que se filtra de los capilares en condiciones normales. En la inflamación, el flujo linfático está aumentado y ayuda a drenar el líquido de edema que se acumula por el aumento de la permeabilidad vascular. Además del líquido, también leucocitos y residuos celulares, así como microbios, pueden pasar a la linfa. Los vasos linfáticos, al igual que los sanguíneos, proliferan durante las reacciones inflamatorias, para regular la carga aumentada. En ocasiones, los vasos linfáticos experimentan una inflamación secundaria (linfangitis), que también afecta a los ganglios (linfoadenitis). Los ganglios linfáticos inflamados a menudo aumentan de tamaño por hiperplasia de los folículos linfáticos y por el mayor número de linfocitos y macrófagos. Esta constelación de cambios patológicos se denomina linfoadenitis inflamatoria, o reactiva (v. capítulo 13). La presencia de estrías rojas en la piel cerca de una herida es un signo revelador de infección bacteriana. Las estrías representan conductos linfáticos inflamados y son diagnósticas de linfangitis. En ocasiones van acompañadas de un aumento doloroso del tamaño de los ganglios, indicativo de linfoadenitis.

CONCEPTOS CLAVE

REACCIONES VASCULARES EN LA INFLAMACIÓN AGUDA

- La vasodilatación es inducida por mediadores químicos como la histamina (descrita más adelante) y causa eritema y aumento del flujo sanguíneo.
- La permeabilidad vascular aumentada es provocada por histamina, cininas y otros mediadores que producen separaciones entre las células endoteliales y por lesión endotelial directa o inducida por leucocitos.
- El aumento de la permeabilidad vascular permite que las proteínas plasmáticas y los leucocitos, mediadores de la defensa del huésped, accedan a lugares de infección o lesión tisular. La extravasación de líquido de los vasos produce edema.
- Los vasos y ganglios linfáticos también se ven afectados por la inflamación, y a menudo aparecen enrojecidos e hinchados.

Reclutamiento de leucocitos para los sitios de inflamación

Los cambios en el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular van seguidos de inmediato por un flujo de entrada de leucocitos en los tejidos. Estos leucocitos desarrollan la esencial función de eliminar los agentes agresores. Los principales leucocitos en las reacciones inflamatorias típicas son los que tienen capacidad de fagocitosis, es decir, neutrófilos y macrófagos, que ingieren y destruyen las bacterias y otros microbios, así como el tejido necrótico y las sustancias extrañas. Asimismo, los macrófagos producen factores de crecimiento, que participan en la reparación. Un precio que hay que pagar por la capacidad defensiva de los leucocitos es el hecho de que, cuando se activan, generan lesión tisular y prolongan la reacción inflamatoria, ya que los productos leucocíticos que destruyen los microbios y ayudan a «limpiar» el tejido necrótico también pueden lesionar tejidos del huésped próximos, no implicados en el proceso.

El trayecto de los leucocitos de la luz del vaso al tejido es un proceso que transcurre en varias fases y que es mediado y controlado por moléculas de adhesión y citocinas llamadas

quimiocinas. Dicho proceso se divide en etapas secuenciales (fig. 3.4):

1. En la luz: *marginación, rodamiento y adhesión al endotelio*. En su estado normal, el endotelio vascular no fija células circulantes ni permite su paso. En cambio, en la inflamación, el endotelio está activado y puede fijar leucocitos como fase previa a su salida de los vasos sanguíneos.
2. *Migración a través del endotelio* y la pared vascular.
3. *Migración en los tejidos* hacia el estímulo quimiotáctico.

Adhesión de leucocitos al endotelio

En el flujo sanguíneo normal de las vérulas, los eritrocitos quedan confinados a una columna axial central, desplazando los leucocitos hacia la pared del vaso. La dilatación de las vérulas poscapilares inflamadas condiciona que el flujo sanguíneo se ralentice (estasis) y aumente el número de leucocitos que adoptan una posición periférica en la superficie endotelial. Este proceso de redistribución leucocítica se denomina marginación. Los leucocitos ralentizados detectan las señales procedentes del endotelio, que, en primer lugar, permiten el rodamiento sobre la pared vascular y, posteriormente, el reconocimiento

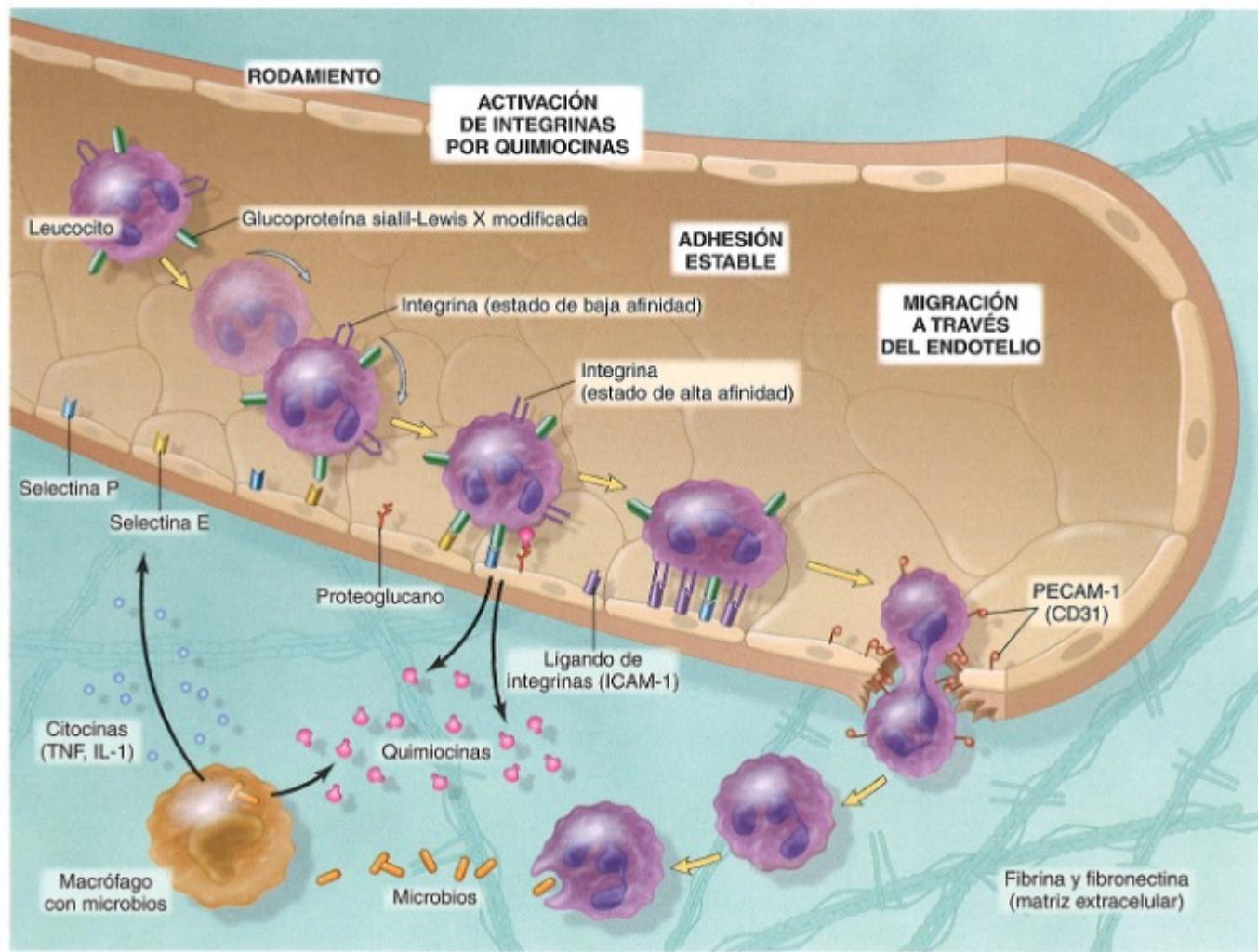


Figura 3.4 Proceso en varios pasos de la migración de leucocitos a través de los vasos sanguíneos, mostrado aquí para neutrófilos. Los leucocitos, en primer lugar, ruedan, y a continuación se activan y se adhieren al endotelio; luego migran a través del endotelio, perforan la membrana basal y migran hacia los quimiotácticos que emanan del origen de la lesión. Diferentes moléculas desempeñan distintos papeles en los sucesivos pasos del proceso: selectinas en el rodamiento; quimiocinas (generalmente unidas a proteoglicanos) en la activación de los neutrófilos para incrementar la avidez de las integrinas; integrinas en la adhesión firme, y CD31 (PECAM-1) en la transmigración. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; IL-1, interleucina 1; PECAM-1, molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria 1 (también conocida como CD31); TNF, factor de necrosis tumoral.

de las moléculas de adhesión expresadas en el endotelio, que permiten que las células se adhieran con firmeza (de manera similar a las piedras del lecho de un río sobre las que fluye la corriente sin alterarlas).

La fijación de los leucocitos a las células endoteliales es mediada por moléculas de adhesión cuya expresión es incrementada por las citocinas, que son secretadas por células centinela en los tejidos en respuesta a la presencia de microbios y otros elementos lesivos, lo que asegura que los leucocitos sean dirigidos a tejidos en los que estos estímulos están presentes. Las dos principales familias de proteínas implicadas en la adhesión y migración de leucocitos son las selectinas y las integrinas, junto con sus correspondientes ligandos (tabla 3.3), expresadas en leucocitos y células endoteliales.

- **Selectinas.** Las interacciones de rodamiento iniciales son mediadas por selectinas, de las que hay tres tipos: uno se expresa en los leucocitos (selectinas L), otro en el endotelio (selectinas E), y otro en plaquetas y endotelio (selectinas P; v. tabla 3.3). Los ligandos de las selectinas son oligosacáridos sialilados unidos a glucoproteínas similares a la mucina. La expresión de selectinas y de sus ligandos es regulada por citocinas producidas en respuesta a la infección y la lesión. Los macrófagos y mastocitos tisulares y las células endoteliales que hallan microbios y células muertas responden secretando diversas citocinas, como factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1 y quimiocinas (citocinas quimiotácticas). Las citocinas se describen con más detalle en el capítulo 6. El TNF y la IL-1 actúan sobre las células endoteliales de las vérulas poscapilares adyacentes a la infección e inducen la expresión coordinada de numerosas moléculas de adhesión. En 1 o 2 h, las células endoteliales comienzan a expresar selectina E y ligandos de la selectina L. Otros mediadores, como la histamina y la trombina, descritos más adelante, estimulan la redistribución, desde sus reservas intracelulares normales en gránulos de células endoteliales (llamados *cuerpos de Weibel-Palade*) hasta la superficie celular. Los leucocitos expresan selectina L en las puntas de sus microvellosidades y ligandos para selectinas E y P, todos los cuales se unen a las moléculas complementarias de las células endoteliales.

Se establecen así interacciones de baja afinidad a velocidad rápida, que son fácilmente interrumpidas por el flujo de sangre. Como consecuencia de ello, los leucocitos se fijan, se desprenden y se vuelven a fijar, y así comienzan a rodar a lo largo de la superficie endotelial.

- **Integrinas.** Estas débiles interacciones de rodamiento ralentizan el movimiento de los leucocitos y les permiten unirse más firmemente al endotelio. La adhesión firme es mediada por una familia de proteínas superficiales leucocíticas heterodímeras llamadas integrinas (v. tabla 3.3). El TNF y la IL-1 inducen expresión endotelial de ligandos para las integrinas, sobre todo de molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1, ligando para la integrina VLA-4 β1) y de molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, ligando para las integrinas β2 LFA-1 y MAC-1). Normalmente, los leucocitos expresan las integrinas en estado de baja afinidad. Las quimiocinas que se produjeron en el lugar de lesión se unen a proteoglucanos celulares endoteliales y son desplegadas en concentraciones elevadas en la superficie endotelial. Tales quimiocinas se unen a los leucocitos en rodamiento, activándolos. Una de las consecuencias de la activación es la conversión de las integrinas VLA-4 y LFA-1 en los leucocitos, pasando a un estado de alta afinidad. La combinación de la expresión de ligandos de integrinas en el endotelio inducida por las citocinas y el aumento de la afinidad de las propias integrinas en los leucocitos hace que, en el sitio de inflamación, se produzca una adhesión sólida de los leucocitos al endotelio. Los leucocitos interrumpen el rodamiento, su citoesqueleto se reorganiza y se expanden por la superficie endotelial.

Migración de leucocitos a través del endotelio

El siguiente paso en el proceso de reclutamiento de leucocitos es su migración por el endotelio intacto, conocida como **transmigración o diapédesis**. La transmigración de leucocitos tiene lugar principalmente en las vérulas poscapilares. Las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adherentes y estimulan a las células para que migren a través de los espacios interendoteliales a favor del gradiente de concentración química, es decir,

Tabla 3.3 Moléculas endoteliales y de adhesión de leucocitos

Familia	Molécula	Distribución	Ligando
Selectinas	Selectina L (CD62L)	Neutrófilos, monocitos Linfocitos T (virgenes y de memoria central) Linfocitos B (virgenes)	Sialil-Lewis X/PNA en GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, otros; expresados en endotelio (VEA)
	Selectina E (CD62E)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialil-Lewis X (p. ej., CLA) en glucoproteínas; expresado en neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efectores, de memoria)
	Selectina P (CD62P)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1), histamina o trombina	Sialil-Lewis X en PSGL-1 y otras glucoproteínas; expresado en neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efectores, de memoria)
Integrinas	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrófilos, monocitos, linfocitos T (virgenes, efectores, de memoria)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expresado en el endotelio (regulado al alza en el endotelio activado)
	MAC-1 (CD11bCD18)	Monocitos, CD	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expresado en el endotelio (regulado al alza en el endotelio activado)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monocitos Linfocitos T (virgenes, efectores, de memoria)	VCAM-1 (CD106); expresado en el endotelio (regulado al alza en el endotelio activado)
	α β 7 (CD49dCD29)	Monocitos Linfocitos T (efectores virgenes de migración intestinal, de memoria)	VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1; expresado en el endotelio en el intestino y tejidos linfoideos asociados al intestino
Ig	CD31	Células endoteliales, leucocitos	CD31 (interacción homotípica)

CLA, antígeno linfocítico cutáneo 1; GlyCAM-1, molécula de adhesión con glucano 1; ICAM, molécula de adhesión intercelular; Ig, inmunoglobulina; IL-1, interleucina 1; MAdCAM-1, molécula de adhesión mucosa 1; PSGL-1, ligando de glucoproteína 1; TNF, factor de necrosis tumoral; VCAM, molécula de adhesión vascular; VEA, vérula endotelial alta.

hacia el sitio de lesión o infección donde se están produciendo las quimiocinas. Son varias las moléculas de adhesión presentes en las uniones intercelulares entre las células endoteliales que están implicadas en la migración de leucocitos. Estas moléculas comprenden un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas llamado CD31 o PECAM-1 (molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria 1). Tras atravesar el endotelio, los leucocitos perforan la membrana basal, probablemente secretando colagenasas, y penetran en el espacio extravascular. Tras el paso de los leucocitos, las membranas basales se hacen continuas de nuevo. Las células que han salido del vaso a continuación migran a favor del gradiente quimiotáctico creado por las quimiocinas y otros quimiotácticos y se acumulan en el medio extravascular.

La prueba más reveladora de la importancia de las moléculas de adhesión leucocítica en la respuesta inflamatoria son las deficiencias genéticas existentes en estas moléculas, que aumentan la predisposición a las infecciones bacterianas. Estas carencias de la adhesión de leucocitos se describen en el capítulo 6.

Quimiotaxis de los leucocitos

Después de salir de la circulación, los leucocitos se desplazan por los tejidos hacia el sitio de lesión en un proceso llamado **quimiotaxis**, definido como movimiento a lo largo de un gradiente químico. En él, actúan como quimiotácticos sustancias tanto exógenas como endógenas. Los factores exógenos más comunes son productos bacterianos, incluidos péptidos con aminoácidos terminales N-formilmetionina y ciertos lípidos. Entre los quimiotácticos endógenos se cuentan varios mediadores químicos (descritos más adelante): 1) citocinas, particularmente las 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), principalmente leucotrieno B₄ (LTB₄). Todos estos agentes quimiotácticos se unen a receptores de siete pasos transmembranales acoplados a proteínas G específicos en la superficie de los leucocitos. Las señales iniciadas a partir de estos receptores dan lugar a la activación de segundos mensajeros, que inducen la polimerización de la actina en el frente de avance de la célula e induciendo localización de filamentos de miosina en la parte posterior. Esta reorganización del citoesqueleto permite que el margen de ataque del leucocito extienda filopodios, que tiran de la parte posterior de la célula en la dirección de la prolongación, como sucede en los automóviles de tracción delantera (fig. 3.5). El resultado neto es que los leucocitos migran hacia el estímulo inflamatorio siguiendo la dirección de los factores quimiotácticos producidos localmente.

La naturaleza del infiltrado leucocítico varía en función de la duración de la respuesta inflamatoria y del tipo de estímulo. En la mayoría de las formas de inflamación aguda, los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6-24 h y son reemplazados por monocitos en las 24-48 h siguientes (fig. 3.6). El predominio inicial de los neutrófilos obedece a diversas razones: son más numerosos que otros leucocitos, responden más rápidamente a las quimiocinas y pueden fijarse con mayor firmeza a las moléculas de adhesión inducidas antes en las células endoteliales, como las selectinas P y E. Tras penetrar en los tejidos, los neutrófilos tienen una vida corta, la mayoría de los neutrófilos en los tejidos extravasculares sufren apoptosis en unos pocos días. Los monocitos no solo sobreviven más tiempo, sino que también proliferan en los tejidos, convirtiéndose así en la población dominante en las reacciones inflamatorias prolongadas. No obstante, existen excepciones a este patrón prototípico de infiltración celular.

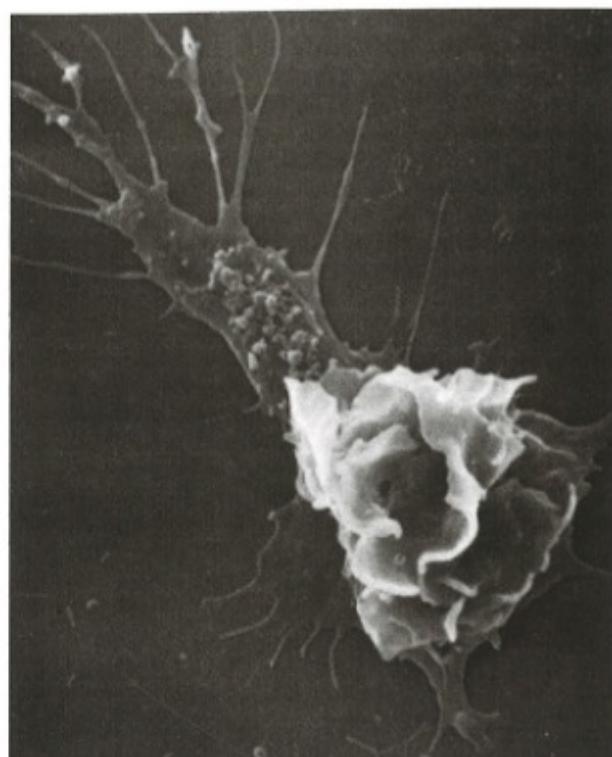


Figura 3.5 Microfotografía electrónica de barrido de un leucocito en movimiento en cultivo que muestra un filopodio (parte superior izquierda de la imagen) y una porción de cola. (Por cortesía del Dr. Morris J. Karnovsky, Harvard Medical School, Boston, Mass.)

En ciertas infecciones, como las causadas por bacterias del género *Pseudomonas*, el infiltrado celular es dominado por neutrófilos reclutados continuamente durante varios días; en las infecciones víricas, los linfocitos pueden ser las primeras células que llegan; ciertas reacciones de hipersensibilidad son dominadas por linfocitos activados, macrófagos y células plasmáticas (lo que refleja la respuesta inmunitaria), y en las infecciones helminticas y las reacciones alérgicas es posible que el tipo celular principal sean los eosinófilos.

El conocimiento molecular del reclutamiento y la migración de leucocitos ha dado lugar al desarrollo de gran número de fármacos para controlar la inflamación perjudicial, incluidos fármacos que bloquean el TNF (v. más adelante) y los antagonistas de las integrinas leucocíticas aprobados para tratar enfermedades o que están en fase de ensayo clínico. Cabe prever que estos antagonistas no solo ejerzan el efecto deseado en el control de la inflamación, sino que también afecten a la capacidad de los pacientes tratados para defenderse de los microbios, lo que obviamente es la función de la respuesta inflamatoria.

CONCEPTOS CLAVE

RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS PARA LOS SITIOS DE INFLAMACIÓN

- Los leucocitos son captados de la sangre para pasar al tejido extravascular, donde se localizan los patógenos infecciosos o las áreas dañadas, migran al sitio de infección o lesión tisular, y son activados para desarrollar sus funciones.
- El reclutamiento de leucocitos es un proceso de múltiples fases, consistente en fijación y rodamiento sobre el endotelio (mediados

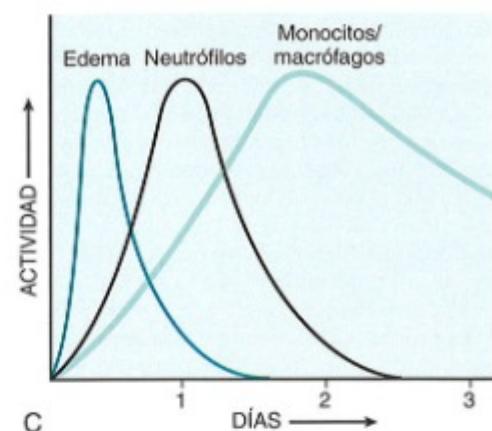
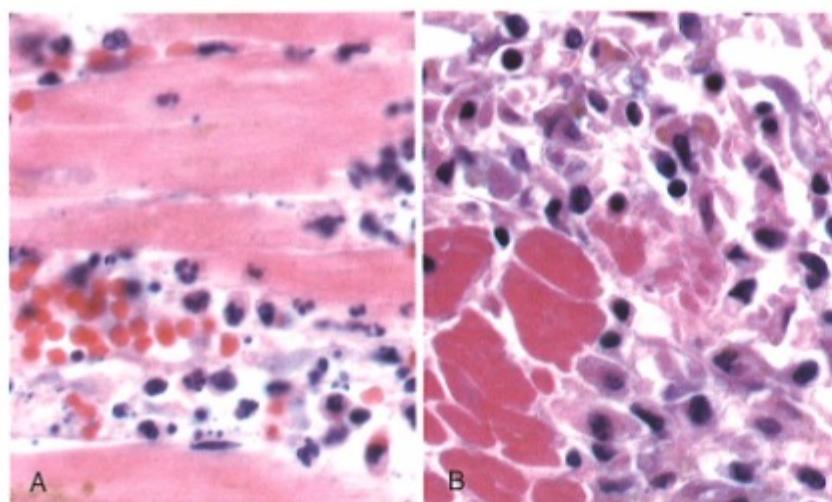


Figura 3.6 Naturaleza de los infiltrados leucocíticos en las reacciones inflamatorias. Las microfotografías muestran una reacción inflamatoria en el miocardio después de necrosis isquémica (infarto). A. Infiltrados tempranos (neutrófilos) y congestión de vasos sanguíneos. B. Infiltrados celulares tardíos (mononucleares). C. Cinética aproximada del edema y la infiltración celular. Para simplificar, el edema se muestra como respuesta transitoria aguda, aunque también puede haber oleadas secundarias de edema e infiltración de neutrófilos retardados.

- por selectinas), adherencia firme al endotelio (mediada por integrinas) y migración por los espacios interendoteliales.
- Varias citocinas promueven la expresión de ligandos de selectinas e integrinas en el endotelio (TNF, IL-1), aumentan la avidez de las integrinas por sus ligandos (quimiocinas) y favorecen la migración direccional de leucocitos (también quimiocinas); muchas de estas citocinas son producidas por macrófagos tisulares y otras células que responden a patógenos o tejidos dañados.
- Los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio inicial y, posteriormente, son reemplazados por monocitos y macrófagos.

Una vez que los leucocitos (particularmente neutrófilos y monocitos) son reclutados para actuar en el sitio de infección o muerte celular, han de ser activados para cumplir sus funciones. Las respuestas de estos leucocitos consisten en reconocer los agentes causales por medio de los TLR y otros receptores, antes descritos, que emiten señales que activan los leucocitos para que efectúen la fagocitosis y destruyan a los agentes causales.

Fagocitosis y eliminación del agente causal

Los dos principales fagocitos son los neutrófilos y los macrófagos. Aunque estos tipos celulares comparten muchas propiedades funcionales, también difieren en varios aspectos (tabla 3.4).

El reconocimiento de microbios o células muertas induce diversas respuestas en los leucocitos colectivamente designadas como activación leucocítica (fig. 3.7). La activación se registra mediante vías de señalización que se desencadenan en los leucocitos, dando lugar a aumento del Ca^{2+} citosólico y a activación de enzimas, como la proteína cinasa C y la fosfolipasa A₂. Las respuestas funcionales más importantes para la destrucción de microbios y otros agresores son la fagocitosis y la muerte intracelular, si bien existen otras muchas que participan en las funciones defensivas de la inflamación y contribuyen a sus consecuencias lesivas.

Fagocitosis

La fagocitosis evoluciona a través de pasos secuenciales (fig. 3.8):

- Reconocimiento y fijación de la partícula que va a ser ingerida por el leucocito.
- Atrapamiento, con formación posterior de una vacuola fagocítica o fagosoma.
- Destrucción del microbio y degradación del material ingerido.

Receptores fagocíticos. Los receptores de manosa, los receptores depuradores (o basurero) y los receptores de diversas opsoninas permiten que los fagocitos se fijen a los microbios y los ingieran. El receptor de manosa de los macrófagos es una lectina que se une a los residuos terminales de manosa y fucosa de glucoproteínas y glucolípidos. Estos azúcares son componentes característicos de las moléculas que se hallan en las paredes celulares microbianas, mientras que las glucoproteínas y los glucolípidos de los mamíferos contienen ácido siálico o N-acetilgalactosamina terminales. Así pues, el receptor de manosa reconoce los microbios y no las células del huésped. Los receptores depuradores fueron originalmente definidos como moléculas que fijan y median la endocitosis de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas o acetiladas que no interactúan con el receptor de LDL convencional. Los receptores depuradores de los macrófagos se unen a una amplia variedad de microorganismos, además de a partículas de LDL modificadas. Las integrinas de los macrófagos, sobre todo la MAC-1 (CD11b/CD18), también pueden unirse a los microbios para fagocitarlos. La eficacia de la fagocitosis mejora sensiblemente cuando los microbios están recubiertos con opsoninas, para las que los fagocitos expresan receptores de alta afinidad. Las principales opsoninas son los anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG), el producto de degradación C3b del complemento y ciertas lectinas plasmáticas, en especial la lectina de unión a manosa y las colectinas, todos los cuales son reconocidos por receptores específicos en los leucocitos.

Atrapamiento. Después de que una partícula se ha unido a los receptores fagocíticos, extensiones del citoplasma la envuelven y la membrana se pinza formando una vesícula intracelular (fagosoma) que rodea la partícula. A continuación, el fagosoma se funde con un gránulo lisosómico, que descarga su contenido en el fagolisosoma (v. fig. 3.8). Durante este proceso, el fago-

Tabla 3.4 Propiedades de los neutrófilos y los macrófagos

	Neutrófilos	Macrófagos
Origen	HSC en la médula ósea	HSC en la médula ósea (en reacciones inflamatorias). Numerosos macrófagos residentes en los tejidos: células madre del saco vitelino o el hígado fetal (al principio del desarrollo embrionario)
Duración en los tejidos	Varios días	Macrófagos inflamatorios: días o semanas Macrófagos residentes en los tejidos: años
Respuestas a estímulos activadores	Rápidas, de duración corta, sobre todo de degranulación y de actividad enzimática	Más prolongadas, lentas, a menudo dependientes de la transcripción de nuevos genes
Especies reactivas del oxígeno	Inducidas rápidamente por ensamblaje de la fagocitoxina (estallido respiratorio)	Menos pronunciadas
Óxido nítrico	Concentraciones bajas o nulas	Inducido tras la activación transcripcional de iNOS
Degranulación	Respuesta intensa; inducida por reordenamiento citoesquelético	No pronunciada
Producción de citocinas	Concentraciones bajas o nulas	Actividad funcional intensa; requiere activación transcripcional de genes de citocinas
Formación de TEN	Inducida rápidamente por extrusión de contenido nuclear	No
Secreción de enzimas lisosómicas	Pronunciada	Menor

HSC, células madre hematopoyéticas; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; TEN, trampas extracelulares de neutrófilos.

Esta tabla enumera las principales diferencias entre los neutrófilos y los macrófagos. Las reacciones resumidas se describen en el texto. Cabe observar que los dos tipos celulares comparten numerosas características, como la fagocitosis, la capacidad de migrar a los tejidos a través de los vasos sanguíneos y la quimiotaxis.

cito también puede liberar contenido del lisosoma al espacio extracelular.

El proceso de la fagocitosis es complejo y conlleva integración de numerosas señales iniciadas por receptores, que inducen remodelación de la membrana y cambios citoesqueléticos. La fagocitosis depende de la polymerización de los filamentos de actina. No es sorprendente, por tanto, que las señales que

estimulan la fagocitosis sean en buena parte las mismas que las implicadas en la quimiotaxis.

Destrucción intracelular de microbios y residuos

La muerte de los microbios es causada por especies reactivas del oxígeno (ERO), también llamadas intermedios reactivos del oxígeno, y por especies reactivas del nitrógeno, derivadas,

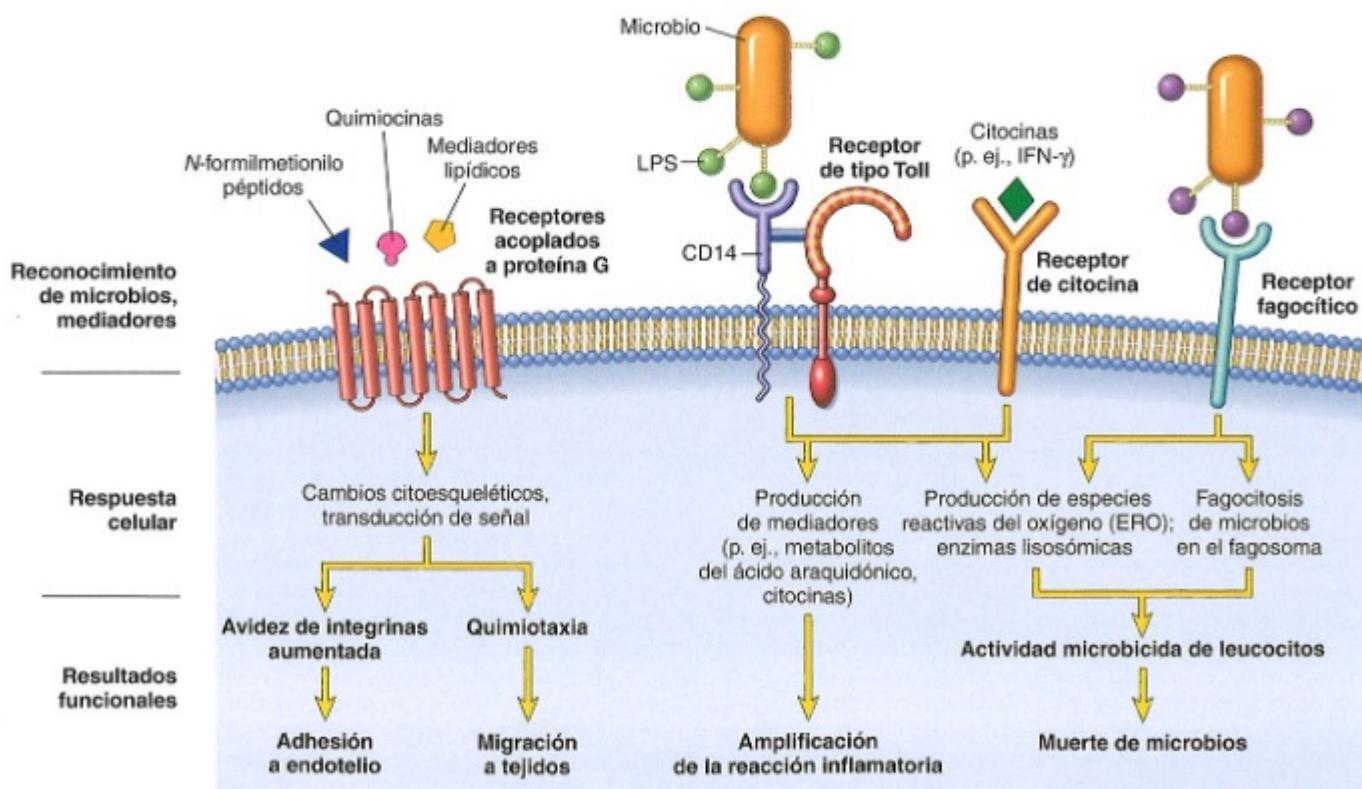


Figura 3.7 Activación de leucocitos. Distintas clases de receptores superficiales de leucocitos reconocen diferentes estímulos. Los receptores inicien las respuestas que median las funciones de los leucocitos. Solo se consignan algunos receptores (v. texto para más detalles). Los lipopolisacáridos (LPS) se unen primero a una proteína de unión a LPS circulante (no se muestra). IFN- γ : interferón- γ .

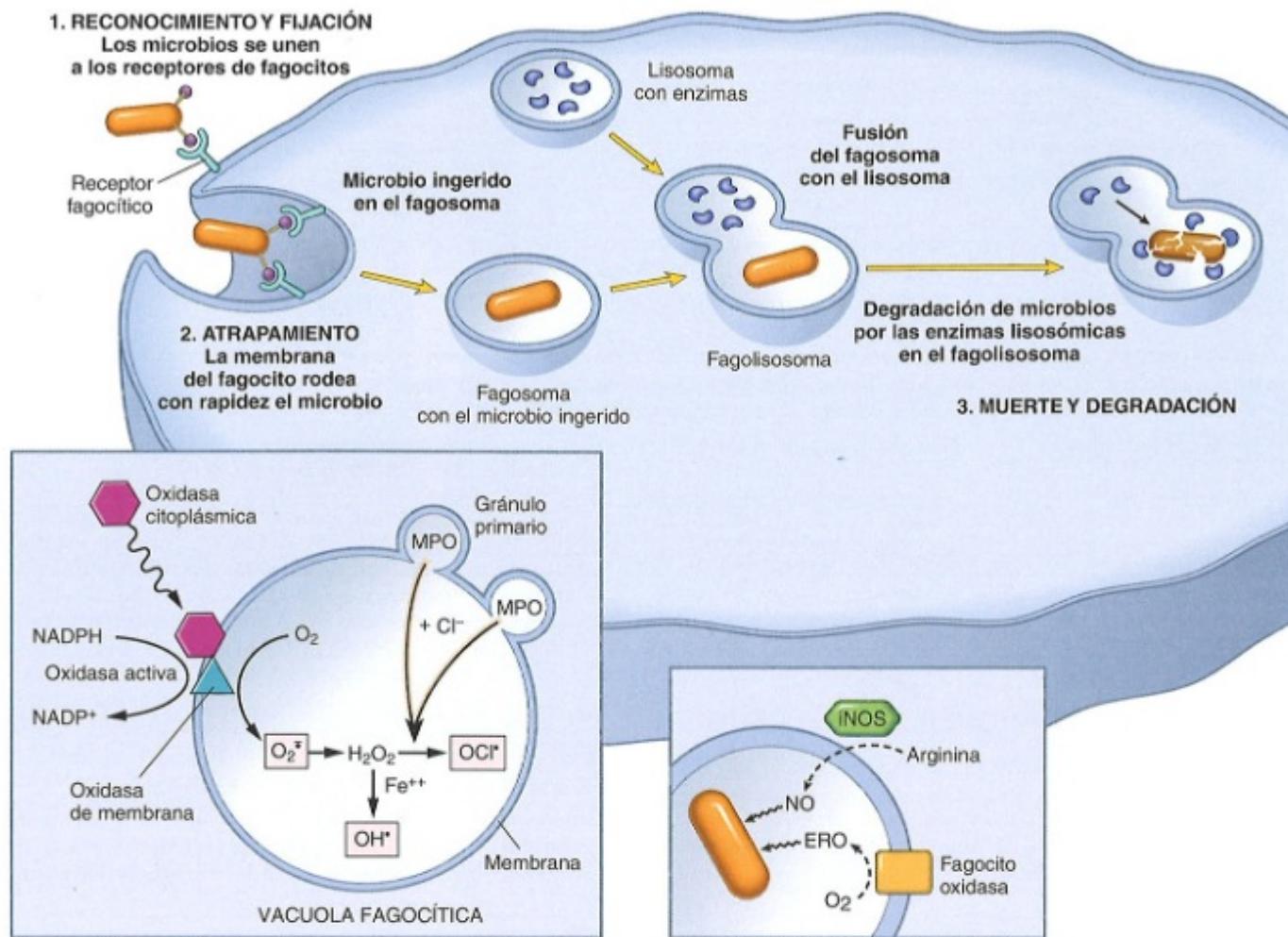


Figura 3.8 Fagocitosis y destrucción intracelular de microbios. La fagocitosis de una partícula (p. ej., una bacteria) implica unión de los receptores a la membrana leucocítica, atrapamiento y fusión de las vacuolas fagocíticas con los lisosomas. Va seguida de destrucción de las partículas ingeridas, en los fagolisosomas, por parte de las enzimas lisosómicas y de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. El hipoclorito (HOCl^{\cdot}) y el radical hidroxilo (OH^{\cdot}) son productos microbicidas generados por el superóxido (O_2^{\cdot}), y el peroxinitrito (OONO^{\cdot}) se genera a partir del óxido nítrico (NO). Durante la fagocitosis, los contenidos granulares pueden ser liberados a los tejidos extracelulares (no se muestra). ERO, especies reactivas del oxígeno; iNOS, sintasa inducible del óxido nítrico; MPO, mieloperoxidasa.

sobre todo, del óxido nítrico (NO), que, como las enzimas lisosómicas, destruyen los materiales fagocitados (v. fig. 3.8). Este es el paso final en la eliminación de los agentes infecciosos y las células necróticas. La destrucción y la degradación de microbios y residuos de células muertas en neutrófilos y macrófagos se producen con la máxima eficacia tras la activación de los fagocitos. Todos estos mecanismos destructivos están normalmente secuestrados en lisosomas, a los que son llevados los materiales fagocitados. Así, hay sustancias potencialmente nocivas que son segregadas desde el citoplasma y el núcleo de la célula para evitar que el fagocito resulte dañado mientras realiza su función normal.

Especies reactivas del oxígeno. Las ERO se producen por el ensamblaje y la activación rápidos de una oxidasa de múltiples componentes, la NADPH oxidasa (también llamada fagocito oxidasa), que oxida la forma reducida del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), y, en el proceso, reduce el oxígeno a anión superóxido (O_2^{\cdot}). En los neutrófilos, esta reacción oxidativa es estimulada por activación de señales, acompaña a la fagocitosis y es llamada *estallido respiratorio u oxidativo*. La fagocito oxidasa es un complejo enzimático constituido por al menos siete proteínas. En neutrófilos en reposo,

los diferentes componentes de la enzima se localizan en la membrana plasmática y el citoplasma. En respuesta a estímulos de activación, los componentes proteínicos citosólicos se translocan a la membrana fagocítica, donde se ensamblan y forman el complejo enzimático funcional. Así pues, las ERO son producidas en el fagolisosoma, donde actúan contra las partículas ingeridas sin dañar a la célula huésped. El O_2^{\cdot} se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), principalmente por dismutación espontánea. El H_2O_2 no ataca eficazmente a los microbios por sí mismo. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima mieloperoxidasa (MPO), que, en presencia de un haluro, como el Cl^- , convierte el H_2O_2 en hipoclorito (HOCl^{\cdot}), el principio activo de la lejía doméstica. Este último es un potente antimicrobiano que destruye los microorganismos por halogenación (en la que el haluro se une covalentemente a los constituyentes celulares) o mediante oxidación de proteínas y lípidos (peroxidación lipídica). El sistema $\text{H}_2\text{O}_2\text{-MPO-haluro}$ es el sistema bactericida más potente de los neutrófilos. Sin embargo, una carencia hereditaria de MPO por sí misma da lugar a un mínimo incremento de la sensibilidad a la infección, lo que resalta la redundancia de los mecanismos microbicidas en los leucocitos. El H_2O_2 también se convierte en radical hidroxilo (OH^{\cdot}), otro potente agente des-

tructor. Como se expuso en el capítulo 2, estos radicales libres derivados del oxígeno se unen a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos celulares, modificándolos y, por consiguiente, destruyendo células como las microbianas.

Los radicales derivados del oxígeno pueden ser liberados al medio extracelular desde los leucocitos tras exposición a microbios, quimiocinas y complejos antígeno-anticuerpo, o tras un ataque fagocítico. Estas ERO intervienen en la lesión celular que acompaña a la inflamación.

El plasma, los líquidos tisulares y las células del huésped poseen mecanismos antioxidantes que protegen a las células sanas de estos radicales derivados del oxígeno, potencialmente perjudiciales. Entre estos antioxidantes, analizados en el capítulo 2, se cuentan: 1) la enzima superóxido dismutasa, que se halla y puede ser activada en una amplia variedad de tipos celulares; 2) la enzima catalasa, que inhibe la toxicidad del H_2O_2 ; 3) la glutatión peroxidasa, otro potente desintoxicante del H_2O_2 ; 4) la ceruloplasmina, proteína plasmática que contiene cobre, y 5) la fracción libre de hierro de la transferrina plasmática.

Las deficiencias hereditarias de los componentes de la fagocitosis oxidasa causan una enfermedad por inmunodeficiencia llamada enfermedad granulomatosa crónica (EGC), tratada en el capítulo 6.

Óxido nítrico. El NO, un gas soluble producido a partir de la arginina por acción de la óxido nítrico sintasa (NOS), participa también en la muerte microbiana. Hay tres tipos distintos de NOS: la endotelial (eNOS), la neuronal (nNOS) y la inducible (iNOS). La eNOS y la nNOS se expresan intrínsecamente a niveles bajos, y el NO que cada una genera actúa para mantener el tono vascular y como neurotransmisor, respectivamente. La iNOS, el tipo implicado en la muerte microbiana, es inducida cuando los macrófagos (y, en menor medida, los neutrófilos) son activados por las citocinas (p. ej., interferón y [IFN- γ]) o por productos microbianos. En los macrófagos, el NO reacciona con el superóxido (O_2^-) para generar el radical libre altamente reactivo peroxinitrito (ONOO $^-$). Estos radicales libres derivados del nitrógeno, similares a las ERO, atacan y dañan a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos de microbios (v. capítulo 2). Las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno ejercen efectos solapados, según demuestra la observación de que los ratones genéticamente manipulados que carecen de la fagocito oxidasa o de iNOS son solo ligeramente sensibles a las infecciones, mientras que los que carecen de ambos sucumben de inmediato a infecciones diseminadas por bacterias que, normalmente, son comensales no perjudiciales.

Además de su papel como sustancia microbicida, el NO relaja el músculo liso vascular y favorece la vasodilatación. No está claro si esta acción desempeña una función importante en las reacciones vasculares de la inflamación aguda.

Enzimas lisosómicas y otras proteínas de los lisosomas. Los neutrófilos y los macrófagos contienen gránulos lisosómicos que contribuyen a la muerte de los microbios y que, cuando liberan su contenido, causan la lesión tisular. Los neutrófilos presentan dos tipos principales de gránulos. Los gránulos menores, específicos (o secundarios), contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina. Los gránulos mayores, azurófilos (o primarios), contienen MPO, proteínas bactericidas (lisozima, defensinas), hidrolasas ácidas y una amplia variedad de proteasas neutras (elastasa, catepsina G, colagenasas inespecíficas, proteinasa 3). Ambos tipos de gránulos se funden con vacuolas fagocíticas que contienen material englobado, o también es posible que el contenido de los gránulos pase al

espacio extracelular durante la «fagocitosis frustrada» (v. más adelante).

Las enzimas de los distintos gránulos están destinadas a funciones diferentes. Las proteasas ácidas degradan bacterias y residuos en los fagolisomas, que son acidificados por las bombas de protones de membrana. Las proteasas neutras pueden degradar varios componentes extracelulares, como colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartílago, dando lugar a la destrucción de tejidos que acompaña a los procesos inflamatorios. Las proteasas neutras también descomponen las proteínas C₃ y C₅ del complemento y liberan un péptido similar a la cinina, a partir de cininógeno. Los componentes liberados del complemento y las cininas actúan como mediadores de la inflamación aguda (v. más adelante). Se ha demostrado que la neutrófilo elastasa degrada factores de virulencia de las bacterias y, en consecuencia, combate las infecciones bacterianas. Los macrófagos también contienen hidrolasas ácidas, colagenasa, elastasa, fosfolipasa y activador del plasminógeno.

Debido a los efectos destructivos de las enzimas lisosómicas, la infiltración leucocítica inicial, si no se regula, puede incrementar la inflamación dañando los tejidos. No obstante, estas enzimas perjudiciales son controladas normalmente por un sistema de antiproteasas presente en suero y líquidos tisulares. Hay que destacar entre ellas la α_1 -antitripsina, que es el principal inhibidor de la elastasa de los neutrófilos. Una carencia de estos inhibidores da lugar, en ocasiones, a una acción sostenida de las proteasas leucocíticas, como sucede en pacientes con carencia de α_1 -antitripsina que están expuestos a riesgo de enfisema por destrucción de las fibras de soporte elásticas en el pulmón, por la actividad no controlada de la elastasa (v. capítulo 15). La α_1 -macroglobulina es otra antiproteasa presente en suero y en distintas secreciones.

Otros contenidos de los gránulos microbicidas son las defensinas, péptidos granulares ricos en arginina catiónica que son tóxicos para los microbios; las catelicidinas, proteínas antimicrobianas presentes en neutrófilos y otras células; la lisozima, que hidroliza el enlace ácido murámico-N-acetilglucosamina, presente en el revestimiento glucopeptídico de todas las bacterias; la lactoferrina, proteína de unión al hierro presente en gránulos específicos, y la proteína básica principal, proteína catiónica de los eosinófilos, de actividad bactericida limitada, pero que es citotóxica para numerosos parásitos helminticos.

Trampas extracelulares de neutrófilos

Las trampas extracelulares de neutrófilos (TEN) son redes fibrilares extracelulares que concentran sustancias antimicrobianas en sitios de infección y atrapan a los microbios, ayudando a prevenir su diseminación. Son producidas por los neutrófilos en respuesta a patógenos infecciosos (sobre todo bacterias y hongos) y a mediadores inflamatorios (p. ej., quimiocinas, citocinas [principalmente interferones], proteínas del complemento y ERO). Las trampas extracelulares consisten en un entramado viscoso de cromatina nuclear que fija y concentra proteínas granulares, como los péptidos y enzimas antimicrobianas (fig. 3.9). La formación de TEN comienza con la activación dependiente de las ERO de una arginina desaminasa que convierte las argininas en citrulina, induciendo una descondensación de la cromatina. Otras enzimas, como la MPO y la elastasa, producidas por los neutrófilos activados, penetran en el núcleo y causan más descondensación de la cromatina, culminando con la rotura de la envoltura nuclear y la liberación de la cromatina. En este proceso, los núcleos de los neutrófilos se pierden, causando muerte celular. Las TEN también se detectan en la sangre durante la sepsis. Se ha propuesto que la cromatina nuclear en las TEN, que incluye

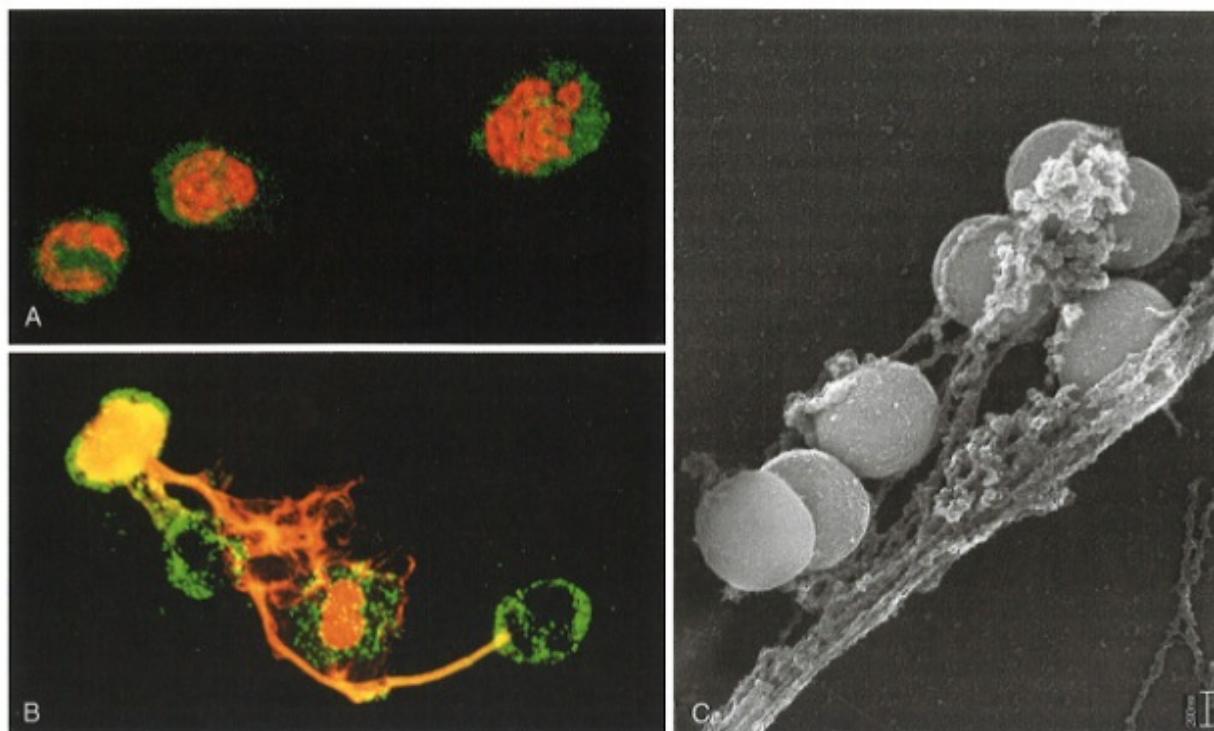


Figura 3.9 Trampas extracelulares de neutrófilos (TEN). A. Neutrófilos sanos con núcleos teñidos de rojo y citoplasma teñido de verde. B. Liberación de material nuclear desde los neutrófilos (se observa que dos han perdido los núcleos), formando trampas extracelulares. C. Microfotografía de bacterias (estafilococos) atrapadas en las TEN. (Tomado de Brinkmann V, Zychlinsky A: Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs, *Nat Rev Microbiol* 5:577, 2007, con autorización.)

histonas y el ADN asociado, pueda ser fuente de抗genos nucleares en enfermedades autoinmunitarias sistémicas, sobre todo en el lupus, en las que las personas reaccionan contra su propio ADN y sus nucleoproteínas (v. capítulo 6).

Lesión tisular mediada por leucocitos

Los leucocitos son causantes destacados de lesión de células y tejidos normales en distintas circunstancias.

- Como parte de la reacción de defensa normal contra las infecciones, cuando los tejidos adyacentes sufren daño colateral. En ciertas infecciones difíciles de erradicar, como la tuberculosis y algunas enfermedades víricas, la respuesta prolongada del huésped contribuye a la patología en mayor medida que los propios microbios.
- Cuando la respuesta inflamatoria se dirige de manera inadecuada contra los tejidos del huésped, como sucede en determinadas enfermedades autoinmunitarias.
- Cuando el huésped experimenta una reacción excesiva contra sustancias ambientales habitualmente inofensivas, como en las enfermedades alérgicas, incluidas las que cursan con asma.

En todas estas situaciones, los mecanismos mediante los cuales los leucocitos dañan los tejidos son los mismos que los implicados en la defensa antimicrobiana, ya que una vez que se activan, los mecanismos efectores leucocíticos no diferencian entre agresor y huésped. Durante la activación y la fagocitosis, neutrófilos y macrófagos producen en el fagolisosoma sustancias microbicidas (ERO, NO y enzimas lisosómicas), en determinadas circunstancias, estas sustancias son también liberadas al espacio extracelular. Tales sustancias son capaces de dañar las células del huésped, como el epitelio vascular, amplificando los efectos del agente lesivo inicial. Si

no se regula o es inadecuadamente dirigido contra los tejidos del huésped, el propio infiltrado leucocítico se convierte en el agresor; en realidad, la inflamación dependiente de leucocitos y la lesión tisular es la base de numerosas enfermedades humanas agudas y crónicas (v. tabla 3.1). Este hecho se hace patente en el análisis de las distintas patologías a lo largo del libro.

Los contenidos de los gránulos lisosómicos son secretados por los leucocitos al medio extracelular mediante diversos mecanismos. La secreción controlada de contenidos granulares es una respuesta normal de los leucocitos activados. Si los fagocitos encuentran materiales que no pueden ser ingeridos fácilmente, como los inmunocomplejos depositados sobre grandes superficies (p. ej., la membrana basal glomerular), la incapacidad de los leucocitos para englobar e ingerir tales sustancias (fagocitosis frustrada) desencadena una intensa activación y liberación de enzimas lisosómicas al medio extracelular. Ciertas sustancias fagocitadas, como los cristales de urato, pueden dañar la membrana del fagolisosoma, lo que favorece, asimismo, la liberación de contenidos de los gránulos lisosómicos.

Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados

Además de eliminar microbios y células muertas, los leucocitos activados desempeñan otras muchas funciones en la defensa del huésped. Es destacable el hecho de que estas células, en especial los macrófagos, producen citocinas, que pueden tanto amplificar como limitar las reacciones inflamatorias; factores de crecimiento, que estimulan la proliferación de células endoteliales y fibroblastos y la síntesis de colágeno, y enzimas, que remodelan los tejidos conjuntivos. Por tales actividades, los macrófagos son también esenciales en la inflamación crónica y la reparación de los tejidos, una vez que la inflamación aguda

ha remitido. Estas funciones de los macrófagos se tratan más adelante en este capítulo.

En el presente análisis de la inflamación aguda se resalta la importancia de los neutrófilos y macrófagos. No obstante, recientemente se ha constatado que ciertos linfocitos T, que son células de inmunidad adaptativa, también participan en la inflamación aguda. Las más importantes de estas células son las que producen la citocina IL-17 (las llamadas células Th17), descritas más detalladamente en el capítulo 6. La IL-17 induce secreción de las quimiocinas que reclutan otros leucocitos. En ausencia de respuestas eficaces de las células Th17, las personas son sensibles a infecciones fúngicas y bacterianas, y tienden a desarrollar «abscesos fríos», en especial en la piel, que carecen de las características clásicas de la inflamación aguda, como calor y enrojecimiento.

Terminación de la respuesta inflamatoria aguda

Un sistema tan potente de defensa del huésped, con capacidad intrínseca de causar lesión tisular, necesita controles estrictos que minimicen los daños. En parte, la inflamación remite después de la eliminación de los agentes causales, simplemente por el hecho de que los mediadores de la inflamación son producidos solo mientras el estímulo persiste, son de vida corta y se degradan después de ser liberados. Los neutrófilos también presentan semividas cortas en los tejidos y mueren por apoptosis varias horas después de salir el torrente circulatorio. Además, a medida que la inflamación se desarrolla, el propio proceso estimula la emisión de una serie de señales de detención que ponen fin de forma activa a la reacción. Estos mecanismos de terminación activa comprenden el cambio del tipo de metabolito del ácido araquidónico producido (los leucotrienos proinflamatorios son reemplazados por lipoxinas antiinflamatorias, descritas posteriormente), y la liberación por parte de macrófagos y otras células de citocinas antiinflamatorias, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la IL-10. Otros mecanismos de control que se han constatado experimentalmente son los impulsos nerviosos (colinérgicos, de descarga), que inhiben la producción de TNF en los macrófagos.

CONCEPTOS CLAVE

ACTIVACIÓN DE LEUCOCITOS Y ELIMINACIÓN DE AGENTES AGRESORES

- Los leucocitos pueden eliminar microbios y células muertas por fagocitosis, seguida de su destrucción en los fagolisomas.
- La destrucción es inducida por radicales libres (ERO, NO) generados en leucocitos activados y enzimas lisosómicas.
- Los neutrófilos pueden expulsar su contenido nuclear para formar redes extracelulares que atrapan y destruyen los microbios.
- Las enzimas y las ERO pueden ser liberadas al medio extracelular.
- Los mecanismos que actúan para eliminar microbios y células muertas (función fisiológica de la inflamación) también dañan los tejidos normales (consecuencia patológica de la inflamación).
- Los mediadores antiinflamatorios ponen fin a la reacción de inflamación aguda cuando ya no es necesaria.

Mediadores de la inflamación

Los mediadores inflamatorios son sustancias que inician y regulan las reacciones inflamatorias. Son muchos los mediadores que se han identificado y aplicado terapéuticamente para

limitar la inflamación. En la presente exposición, se revisan sus propiedades comunes y los principios generales que gobiernan su producción y sus efectos.

- Los mediadores más importantes de la inflamación aguda son las aminas vasoactivas, productos lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos), citocinas (incluidas las quimiocinas) y productos de la activación del complemento (tabla 3.5). Estos mediadores inducen varios componentes de la respuesta inflamatoria a través de diversos mecanismos, razón por la cual la inhibición de cada uno resulta beneficiosa desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, hay también cierto solapamiento (redundancia) en las acciones de los mediadores.
- Los mediadores son secretados por células o producidos por proteínas plasmáticas. Los *mediadores derivados de células* suelen estar secuestrados en gránulos intracelulares y pueden ser secretados rápidamente mediante exocitosis granular (p. ej., la histamina de los gránulos de los mastocitos), o bien sintetizados *ex novo* (p. ej., prostaglandinas y leucotrienos, citocinas), en respuesta a un estímulo. Los principales tipos celulares que producen mediadores de la inflamación aguda son los centinelas que detectan a los invasores y el daño tisular, es decir, macrófagos, células dendríticas y mastocitos, si bien en las plaquetas, en los neutrófilos, en las células endoteliales y en la mayoría de los epitelios también es posible inducir la elaboración de ciertos mediadores. Los *mediadores derivados del plasma* (p. ej., las proteínas del complemento) se producen sobre todo en el hígado y están presentes en la circulación como precursores

Tabla 3.5 Principales mediadores de la inflamación

Mediador	Fuente	Acción
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial
Prostaglandinas	Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrienos	Mastocitos, leucocitos	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis, adhesión a leucocitos y activación de estos
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	Local: activación endotelial (expresión de moléculas de adhesión) Sistémica: fiebre, anomalías metabólicas, hipotensión (shock)
Quimiocinas	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotaxis, activación de leucocitos
Factor activador de plaquetas	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, adhesión de leucocitos, quimiotaxis, degranulación, estallido respiratorio
Complemento	Plasma (producido en el hígado)	Quimiotaxis y activación de leucocitos, muerte directa de dianas (complejo de ataque a la membrana), vasodilatación (estimulación de mastocitos)
Cininas	Plasma (producido en el hígado)	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción de músculo liso, vasodilatación, dolor

IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

inactivos que, para adquirir sus propiedades funcionales, han de ser activados, habitualmente mediante una serie de proteólisis.

- Los mediadores activos solo son producidos en respuesta a estímulos ofensivos. Entre esos estímulos se cuentan productos y sustancias microbianas liberados por las células necróticas. Algunos de los estímulos ponen en funcionamiento receptores y vías de transmisión de señales bien definidos, ya descritos, aunque aún no se conoce el modo en el que otros estímulos inducen secreción de mediadores (p. ej., los de los mastocitos en respuesta a la lesión celular o la irritación mecánica). El requisito inicial en los microbios y células para que el estímulo inicial asegure la puesta en marcha de la inflamación solo se activa, normalmente, cuando y donde es necesario.
- La mayoría de los mediadores son de vida breve. Se degradan con rapidez, son inactivados por enzimas o son depurados o inhibidos. Así pues, existe un sistema de comprobaciones y balances que regula las acciones de los mediadores. Estos mecanismos de control intrínsecos se comentan al tratar cada clase de mediadores.
- Un mediador puede estimular la liberación de otros. Por ejemplo, los productos de la activación del complemento estimulan la liberación de histamina, y la citocina TNF actúa sobre las células endoteliales a fin de activar la producción de otra citocina, la IL-1, y de numerosas quimiocinas. Los mediadores secundarios pueden realizar las mismas acciones que los iniciales, aunque, en ocasiones, desarrollan actividades diferentes e incluso opuestas. Estas cascadas proporcionan mecanismos para amplificar, o en ciertas situaciones contrarrestar, la acción inicial de un mediador.

A continuación, se analizarán los mediadores más importantes de la inflamación aguda, centrando la atención en sus mecanismos de actuación y sus funciones en el proceso.

Aminas vasoactivas: histamina y serotonina

Las dos principales aminas vasoactivas, así llamadas porque efectúan acciones importantes para los vasos sanguíneos, son la **histamina** y la **serotonina**. Son almacenadas como moléculas preformadas en las células y, en consecuencia, se cuentan entre los primeros mediadores liberados en la inflamación.

La fuente más abundante de histamina son los mastocitos, normalmente presentes en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos. También se encuentra en basófilos y plaquetas. La histamina se almacena en gránulos de los mastocitos y es liberada por degranulación de estos, en respuesta a diferentes estímulos, como: 1) lesión física (por traumatismo), frío y calor, por medio de mecanismos desconocidos; 2) unión de antígenos a anticuerpos IgE presentes en las superficies de los mastocitos, que induce de inmediato reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) (v. capítulo 6), y 3) productos del complemento llamados anafilitoxinas (C3a y C5a), descritos más adelante. Los anticuerpos y los productos del complemento se unen a receptores específicos en los mastocitos y desencadenan vías de señalización que inducen una rápida degranulación. Los neuropeptidos (p. ej., la sustancia P) y las citocinas (IL-1, IL-8) estimulan, asimismo, la liberación de histamina.

La histamina causa dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vérulas. Se considera que es el principal mediador de la fase transitoria inmediata del incremento de la permeabilidad vascular, formando hendiduras interendoteliales en las vérulas, como ya se ha indicado. Sus efectos vasoactivos son mediados fundamentalmente por unión a receptores, en las células endoteliales microvasculares. Los fármacos antihistamínicos que suelen usarse para tratar

certas reacciones inflamatorias, como las alergias, son antagonistas de los receptores de la histamina que se unen a ellos bloqueándolos. La histamina induce, asimismo, contracción de ciertos músculos lisos.

La serotonina (5-hidroxíptamina) es un mediador vasoactivo preformado presente en las plaquetas y en determinadas células neuroendocrinas, por ejemplo, en el tubo digestivo. Su principal función es actuar como neurotransmisor en el tubo digestivo y en el sistema nervioso central. Es también vasoconstrictora, aunque la importancia de esta función en la inflamación no está clara.

Metabolitos del ácido araquídónico

Los mediadores lipídicos **prostaglandinas** y **leucotrienos**, producidos por el **ácido araquídónico (AA)** presente en los fosfolípidos de las membranas, estimulan las reacciones vasculares y celulares en la inflamación aguda. El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico) derivado de fuentes dietéticas o de la síntesis de una molécula precursora, el ácido graso esencial ácido linolénico. Los AA activos derivan de un precursor esterificado presente en los fosfolípidos de la membrana. Los estímulos mecánicos, químicos y físicos, o la acción de otros mediadores (p. ej., C5a) liberan AA a partir de los fosfolípidos de membrana mediante la acción de fosfolipasas celulares, sobre todo la fosfolipasa A₂. Los mediadores derivados del AA, también llamados eicosanoïdes (por proceder de ácidos grasos de 20 carbonos; en griego *eicos* significa «veinte»), son sintetizados por dos tipos principales de enzimas: las ciclooxigenasas (que generan prostaglandinas) y las lipooxigenasas (que producen leucotrienos y lipoxinas) (fig. 3.10). Los eicosanoïdes se unen a receptores acoplados a proteínas G en numerosos tipos celulares y median prácticamente todas las fases de la inflamación (tabla 3.6).

Prostaglandinas

Las prostaglandinas (PG) son producidas por mastocitos, macrófagos, células endoteliales y muchos otros tipos celulares, y participan en reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Son generadas por las acciones de dos ciclooxigenasas, llamadas COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa de manera inespecífica en la mayoría de los tejidos, donde participa en varias funciones homeostáticas (p. ej., equilibrio de líquidos y electrolitos en los riñones, citoprotección en el tubo digestivo) y también es inducida por estímulos inflamatorios. En cambio, la expresión de COX-2 queda principalmente confinada a células que están participando en las reacciones inflamatorias.

Las prostaglandinas se nombran en función de las características estructurales comunes, y se codifican con letras (PGD, PDE, PGF, PGG y PGH) y un subíndice numérico (p. ej., 1, 2), que indica el número de dobles enlaces del compuesto. Las

Tabla 3.6 Principales acciones de los metabolitos del ácido araquídónico en la inflamación

Acción	Eicosanoide
Vasodilatación	Prostaglandinas PG _{I₂} (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, adhesión de leucocitos	Leucotrienos B ₄ , HETE
	HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico.

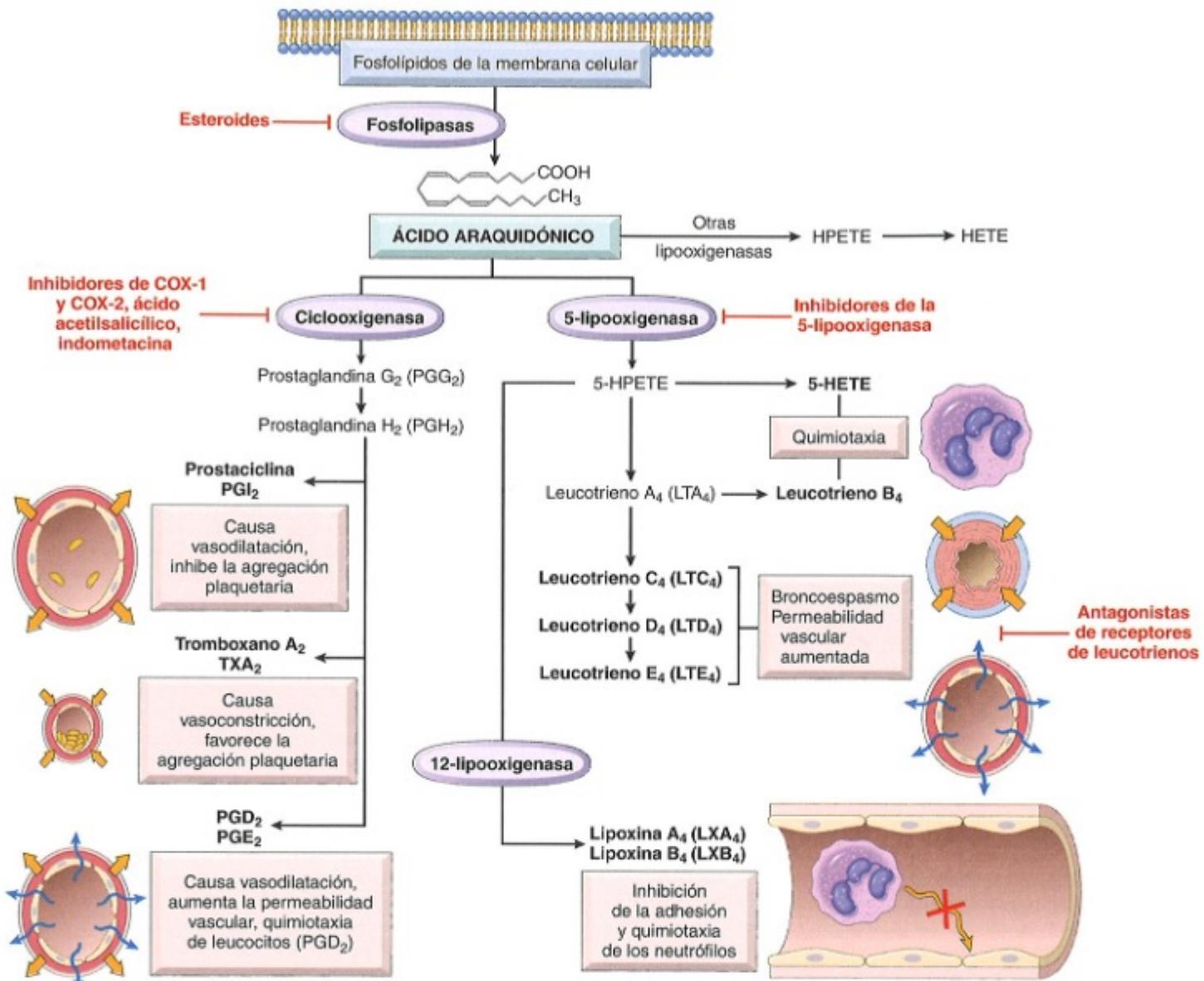


Figura 3.10 Producción de metabolitos de ácido araquidónico y funciones de estos en la inflamación. Destacan las actividades enzimáticas, cuya inhibición mediante intervención farmacológica bloquea las vías principales (consignadas con una X roja). COX-1, COX-2, ciclooxygenasas 1 y 2; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico.

más importantes en la inflamación son PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGJ₂ (prostaciclina) y tromboxano A₂ (TxA₂), cada una de las cuales es sintetizada por una enzima específica que actúa sobre un producto intermedio de la vía. Algunas de estas enzimas presentan una distribución tisular restringida. Por ejemplo, las plaquetas contienen la enzima tromboxano sintasa, por lo que el TxA₂ es el principal producto en estas células. El TxA₂, potente agregante plaquetario y vasoconstrictor, es en sí mismo inestable y se convierte rápidamente en su forma inactiva. El epitelio vascular carece de tromboxano sintasa, pero contiene prostaciclina sintasa, responsable de la producción de prostaciclina (PGI₂) y de su producto final estable, PGF_{1α}. La prostaciclina es un vasodilatador y potente inhibidor de la agregación plaquetaria, y también refuerza sensiblemente los efectos de aumento de la permeabilidad y quimiotácticos de otros mediadores. El

desequilibrio tromboxano-prostaciclina se ha correlacionado como episodio inicial con la formación de trombos en los vasos sanguíneos coronarios y cerebrales. La PGD₂ es la principal prostaglandina producida por los mastocitos. Junto con la PGE₂ (de distribución más amplia), causa vasodilatación y aumenta la permeabilidad de las vérulas poscapilares, favoreciendo la formación de edema. La PGD₂ también es quimiotáctica para los neutrófilos.

Además de sus efectos locales, las prostaglandinas intervienen en la patogenia del dolor y la fiebre en la inflamación. La PGE₂ es hiperalgésica e induce hipersensibilidad cutánea ante los estímulos dolorosos, como los causados por inyección de concentraciones subóptimas de histamina y bradicinina. Se ve implicada en la fiebre inducida por citocinas durante las infecciones (descrita más adelante).

Leucotrienos

Los leucotrienos son producidos por los leucocitos y mastocitos, por acción de la lipoxygenasa, y se ven implicados en las reacciones del músculo vascular y liso y en el reclutamiento leucocítico. Hay tres tipos distintos de lipoxygenasas, siendo la 5-lipoxygenasa la predominante en los neutrófilos. Esta enzima convierte el AA en ácido 5-hidroxieicosatetraenoico, quimiotáctico para los neutrófilos y precursor de los leucotrienos. El LTB₄ es un potente quimiotáctico y activador de neutrófilos, que induce agregación y adhesión de las células al endotelio venular, generación de ERO y liberación de enzimas lisosómicas. Los leucotrienos que contienen cisteínilo, LTC₄, LTD₄ y LTE₄, producen vasoconstricción intensa, broncoespasmo (importante en el asma) y aumento de la permeabilidad de las vérulas. Los leucotrienos son más potentes que la histamina en el incremento de la permeabilidad vascular y la inducción de broncoespasmo.

Lipoxinas

Las lipoxinas también se originan a partir del AA por la vía de la lipoxygenasa pero, a diferencia de los leucotrienos y la histamina, reducen la inflamación inhibiendo la quimiotaxia y la adhesión al endotelio de los neutrófilos. Son también peculiares por el hecho de que, para la biosíntesis transcelular de estos mediadores, son necesarias dos poblaciones celulares. Los neutrófilos sintetizan precursores de lipoxinas activas y los pasan a las plaquetas, donde son convertidos en lipoxinas maduras.

Inhibidores farmacológicos de prostaglandinas y leucotrienos

La importancia de los eicosanoïdes en la inflamación ha dado lugar a intentos de desarrollar fármacos inhibidores de su producción o sus efectos y de la inflamación. Entre estos antiinflamatorios se cuentan los siguientes:

- Los *inhibidores de la ciclooxygenasa* comprenden el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno. Inactivan tanto la COX-1 como la COX-2 y, en consecuencia, también inhiben la síntesis de prostaglandinas (de ahí su eficacia contra el dolor y la fiebre). El ácido acetilsalicílico actúa acetilando e inactivando de forma irreversible las ciclooxygenasas. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son de 200 a 300 veces más potentes en el bloqueo de la COX-2 que en el de la COX-1. La COX-2 suscita gran interés como diana terapéutica, ante la posibilidad de que la COX-1 sea responsable de la producción de prostaglandinas implicadas tanto en la inflamación como en las funciones protectoras fisiológicas, mientras que la COX-2 generaría prostaglandinas relacionadas solo con las reacciones inflamatorias. Si este planteamiento es correcto, los inhibidores selectivos de la COX-2 ejercerían su acción antiinflamatoria sin los efectos secundarios propios de los inhibidores no selectivos, como el desarrollo de úlcera gástrica. Sin embargo, estas distinciones no son absolutas, ya que, según parece, la COX-2 también desempeña una función en la homeostasis normal. Por otro lado, los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden aumentar el riesgo de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares, posiblemente debido a que afectan a la producción por las células endoteliales de prostaciclin (PGI₂), un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, en tanto que mantienen intacta la producción mediada por COX-1 del TXA₂, destacado mediador de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, en las plaquetas. En definitiva, la inhibición selectiva de la COX-2 puede inclinar la balanza

en favor del tromboxano, ya que incrementa la tendencia a la trombosis vascular, sobre todo en personas con otros factores que aumentan el riesgo de trombosis. Sin embargo, estos fármacos se utilizan aún en personas que no tienen factores de riesgo vascular, siempre que los beneficios superen a los riesgos.

- *Inhibidores de la lipoxygenasa.* La 5-lipoxygenasa no se ve afectada por los AINE, por lo que se han desarrollado varios nuevos inhibidores de esta vía enzimática. Los medicamentos que inhiben la producción de leucotrienos resultan útiles en el tratamiento del asma.
- Los *corticosteroides* son antiinflamatorios de amplio espectro, que reducen la transcripción de genes que codifican muchas proteínas implicadas en la inflamación, como COX-2, fosfolipasa A₂, citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1 y TNF) e iNOS.
- Los *antagonistas de receptores de leucotrienos* bloquean dichos receptores y evitan las acciones de los leucotrienos. Estos fármacos son también útiles para tratar el asma.
- Otro reabordaje para la manipulación de las reacciones inflamatorias ha sido la modificación de la ingesta de lípidos en la dieta, incrementando el consumo de aceite de pescado. La explicación de la eficacia de este abordaje es que los ácidos grasos poliinsaturados del aceite de pescado son malos sustratos para la transformación en metabolitos activos por parte de las vías de la ciclooxygenasa y la lipoxygenasa, mientras que son buenos sustratos para la producción de productos lipídicos antiinflamatorios, como los lípidos denominados resolvinas.

Citocinas y quimiocinas

Las citocinas son proteínas producidas por numerosos tipos de células (sobre todo, linfocitos, macrófagos y células dendríticas activados, pero también células del tejido endotelial, epitelial y conjuntivo), que median y regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Por convención, los factores de crecimiento que actúan sobre las células epiteliales y mesenquimatosas no se agrupan junto con las citocinas. Las propiedades y funciones generales de las citocinas se tratan en el capítulo 6. En este epígrafe se pasa revista a las citocinas implicadas en la inflamación aguda (tabla 3.7).

Factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1)

El TNF y la IL-1 desempeñan funciones esenciales en el reclutamiento de los leucocitos, favoreciendo su adhesión al endotelio y su migración a través de los vasos sanguíneos. Estas citocinas son producidas fundamentalmente por macrófagos y células dendríticas activados; el TNF también se genera a partir de linfocitos T y mastocitos, en tanto que la IL-1 se produce igualmente en algunas células epiteliales. La secreción de TNF e IL-1 puede ser promovida por productos microbianos, células muertas, inmunocomplejos, cuerpos extraños, lesión física y otros muchos estímulos inflamatorios. La producción de TNF es inducida por señales transmitidas a través de TLR u otros sensores microbianos. La síntesis de IL-1 es estimulada por las mismas señales, si bien la generación de la forma biológicamente activa de esta citocina depende del inflamasoma (según se indicó anteriormente).

Las acciones de TNF e IL-1 influyen en las reacciones inflamatorias locales y sistémicas (fig. 3.11). Las funciones principales de estas citocinas en la inflamación son las siguientes:

- *Activación endotelial.* Tanto el TNF como la IL-1 actúan sobre el endotelio induciendo una serie de cambios a los que se designa como activación endotelial. Entre ellos se cuentan un aumento de la expresión de moléculas de adhesión endotelial, sobre todo selectinas E y P, y ligandos para las

Tabla 3.7 Citocinas en la inflamación

Citocina	Principales fuentes	Principales acciones en la inflamación
En la inflamación aguda		
TNF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T	Estimula la expresión de moléculas de adhesión endotelial y la secreción de otras citocinas; efectos sistémicos
IL-1	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Similares a las del TNF; mayor participación 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 leucocitos para sitios de inflamación; migración de células en tejidos normales
IL-17	Linfocitos T	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos
En la inflamación crónica		
IL-12	Células dendríticas, macrófagos	Aumento de la producción de IFN-γ
IFN-γ	Linfocitos T, NK	Activación de macrófagos (aumento de la capacidad para destruir microbios y células tumorales)
IL-17	Linfocitos T	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos

IFN-γ, interferón γ; IL-1, interleucina 1; NK, linfocitos citolíticos naturales; TNF, factor de necrosis tumoral.

Se enumeran las citocinas más importantes implicadas en las reacciones inflamatorias. Muchas otras desarrollan funciones menores en la inflamación. También hay un notable solapamiento entre las citocinas que participan en las inflamaciones aguda y crónica. Específicamente, todas las citocinas mencionadas en la inflamación aguda también pueden intervenir en reacciones inflamatorias crónicas.

integrinas leucocíticas; una mayor producción de distintos mediadores, como otras citocinas y quimiocinas, factores de crecimiento y eicosanoides, y un incremento de la actividad procoagulante del endotelio.

- **Activación de leucocitos y otras células.** El TNF aumenta las respuestas de los neutrófilos a otros estímulos, como las endotoxinas bacterianas, y estimula la actividad bactericida de los macrófagos, en parte por inducción de la producción de NO. La IL-1 activa la síntesis de colágeno por los fibroblastos y estimula la proliferación de células sinoviales y otras células mesenquimatosas. Asimismo, favorece las

respuestas a Th17, lo que, a su vez, induce inflamación aguda.

- **Respuesta de fase aguda sistémica.** La IL-1 y el TNF (así como la IL-6) generan respuestas de fase aguda sistémicas asociadas a infección o lesión (descrita más adelante). El TNF regula el equilibrio energético, favoreciendo la movilización de lípidos y proteínas e inhibiendo el apetito. En consecuencia, la producción continuada de TNF contribuye al desarrollo de caquexia, estado patológico caracterizado por la pérdida de peso y la anorexia propias de ciertas infecciones crónicas y neoplasias.

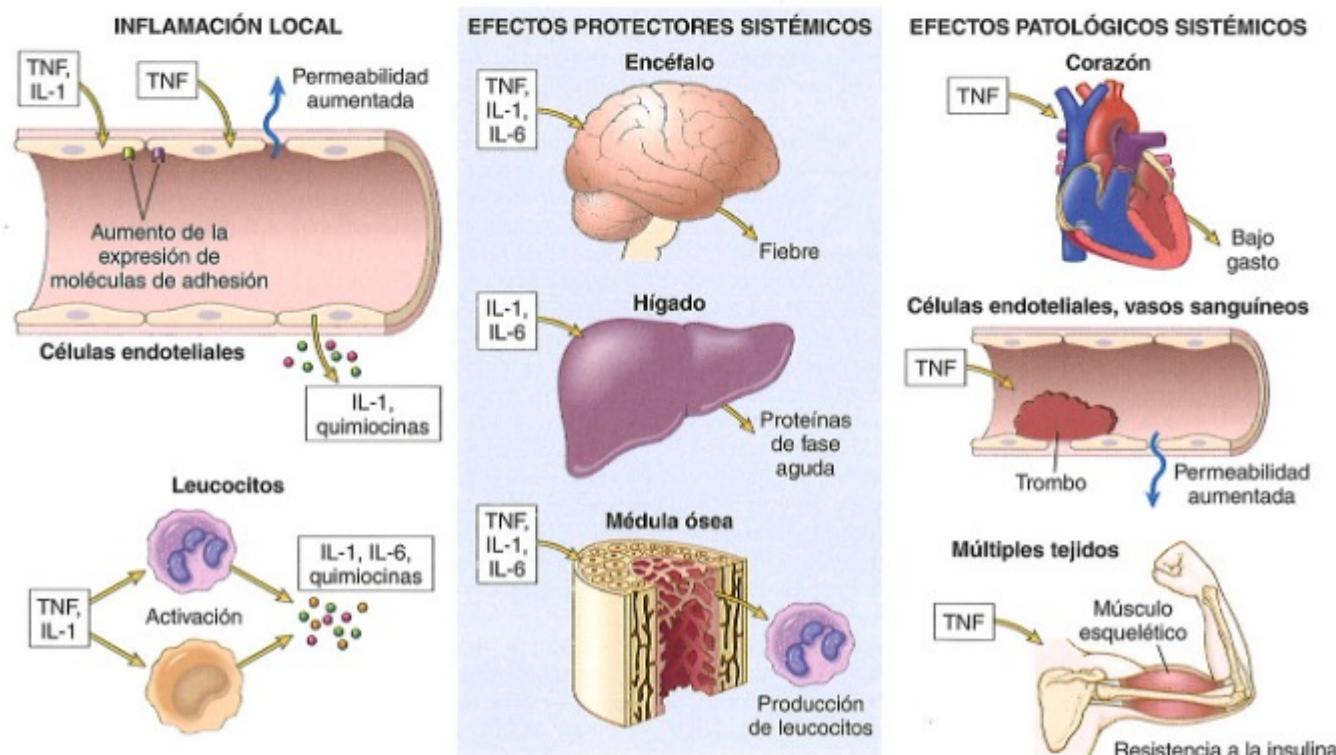


Figura 3.11 Principales funciones de las citocinas en la inflamación aguda. IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

Los antagonistas del TNF se han demostrado sensiblemente eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, en particular de la artritis reumatoide, de la psoriasis y de ciertas enfermedades inflamatorias intestinales. Una de las complicaciones de este tratamiento es que los pacientes se hacen sensibles a las infecciones bacterianas, como consecuencia de la escasa capacidad de los macrófagos para destruir microbios intracelulares. Aunque muchas de las acciones del TNF y la IL-1 parecen solaparse, los antagonistas de la IL-1 son menos eficaces, por razones que no se conocen. Además, el bloqueo de cualquiera de las dos citocinas no repercute en el pronóstico de la sepsis, tal vez debido a que las citocinas contribuyen al desarrollo de esta reacción inflamatoria sistémica.

Quimiocinas

Las quimiocinas son una familia de proteínas pequeñas (de 8 a 10 kDa) que actúan principalmente como quimiotácticas para tipos específicos de leucocitos. Se han identificado hasta 40 quimiocinas distintas y 20 receptores. Se clasifican en cuatro grandes grupos, en virtud de la disposición de los residuos de cisteína (C) en las proteínas:

- Las *quimiocinas C-X-C* tienen un residuo de aminoácidos que separa los dos primeros de los cuatro residuos de cisteína conservados. Un subgrupo de estas quimiocinas actúa principalmente sobre los neutrófilos. La IL-8 (denominada ahora CXCL8), característica de este grupo, es secretada por macrófagos activados, células endoteliales y otros tipos celulares, y causa activación y quimiotaxis de los neutrófilos, con actividad limitada sobre monocitos y eosinófilos. Los inductores más significativos son los productos microbianos y otras citocinas, sobre todo IL-1 y TNF.
- Las *quimiocinas C-C* tienen los dos primeros residuos de cisteína conservados adyacentes. Entre ellas se cuentan la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1, CCL2), la eotaxina (CCL11), la proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP-1 α , CCL3) y otras. En general, estas quimiocinas atraen a monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos, mientras que son quimiotácticos menos potentes para los neutrófilos. Aunque la mayoría de las quimiocinas de esta clase ejercen acciones solapadas, la eotaxina recluta selectivamente eosinófilos.
- Las *quimiocinas C* carecen del primero y el tercero de los residuos de cisteína conservados. Las de este tipo (p. ej., la linfotactina, XCL1) son relativamente específicas de los linfocitos.
- Las *quimiocinas CX₃C* contienen tres aminoácidos entre las dos cisteínas. El único integrante conocido de esta clase es la fractalquina (CX3CL1), que presenta dos formas: una proteína de unión a superficie celular inducida en las células endoteliales por citocinas inflamatorias, que favorecen la adhesión firme a monocitos y linfocitos T, y una forma soluble, derivada por proteólisis de la proteína de unión a membrana, que ejerce una potente actividad quimiotáctica para las mismas células.

Las quimiocinas median su actividad uniéndose a receptores de siete pasos transmembranales unidos a proteínas G. Tales receptores suelen presentar solapamiento de las especificidades de los ligandos, y los leucocitos suelen expresar más de un tipo de receptor. Como se indica en el capítulo 6, ciertos receptores de quimiocinas (CXCR4, CCR5) actúan como correceptores de una glucoproteína de cubierta vírica del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), causante del sida, y, en consecuencia, se relacionan con la unión al virus y con su penetración en las células.

Las quimiocinas pueden desplegarse en concentraciones elevadas, fijadas a los proteoglucanos en la superficie de las células endoteliales, y en la matriz extracelular (MEC). Desempeñan dos funciones principales:

- *En la inflamación aguda.* Las quimiocinas inflamatorias son aquellas cuya producción es inducida por microbios y otros estímulos. Favorecen la fijación de leucocitos al endotelio, actuando sobre los leucocitos, a fin de aumentar la afinidad de las integrinas, y estimulan, asimismo, la migración (quimiotaxis) de los leucocitos en los tejidos hacia el sitio de infección o daño tisular.
- *Mantenimiento de la arquitectura tisular.* Algunas quimiocinas, producidas de manera inespecífica en los tejidos, reciben, en ocasiones, el nombre de quimiocinas homeostáticas. Organizan varios tipos celulares en diferentes regiones anatómicas de tejidos, como los linfocitos T y B en áreas aisladas del bazo y los ganglios linfáticos (v. capítulo 6).

Aunque la función de las quimiocinas en la inflamación es conocida, se ha comprobado que es difícil desarrollar antagonistas que sean agentes terapéuticos eficaces.

Otras citocinas en la inflamación aguda

La lista de citocinas implicadas en la inflamación es ingente y se encuentra en constante expansión. Además de las ya descritas, dos que han sido objeto de un considerable interés son la IL-6, producida por macrófagos y otras células, que participa en reacciones locales y sistémicas, y la IL-17, generada principalmente por linfocitos T, que favorece el reclutamiento de neutrófilos. Los antagonistas de ambas son eficaces para tratar enfermedades inflamatorias, como la artritis juvenil (antirreceptor de la IL-6) y la psoriasis (anti-IL-17). Las citocinas desempeñan igualmente papeles destacados en la inflamación crónica, descrita más adelante.

Sistema del complemento

El sistema del complemento es un conjunto de proteínas plasmáticas que funcionan fundamentalmente en defensa del huésped contra los microbios y en reacciones inflamatorias patológicas. Consta de más de 20 proteínas, algunas de las cuales se designan con una numeración que va de C1 a C9. Las proteínas del complemento actúan en la inmunidad, tanto innata como adaptativa, como defensa contra los patógenos microbianos. En el proceso de activación del complemento se generan varios productos de degradación de las proteínas del complemento, que causan un aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización. La activación y las funciones del complemento se exponen en la figura 3.12.

Las proteínas del complemento están presentes en formas inactivas en el plasma; muchas de ellas son activadas para convertirse en enzimas proteolíticas que degradan, a su vez, otras proteínas del complemento, constituyendo una cascada enzimática capaz de experimentar una enorme amplificación. El paso esencial en la activación del complemento es la proteólisis del tercer componente, C3, el más abundante. La escisión de C3 se puede producir por una de las tres vías siguientes:

- La *vía clásica*, desencadenada por la unión de C1 a un anticuerpo (IgM o IgG) que se ha combinado con antígeno.
- La *vía alternativa*, que puede ser puesta en marcha por moléculas superficiales microbianas (p. ej., endotoxina o lipopolisacárido [LPS]), polisacáridos complejos, veneno de cobra y otras sustancias, en ausencia de anticuerpos.
- La *vía de la lectina*, en la que la lectina de unión a manosa plasmática se une a hidratos de carbono sobre los microbios y activa directamente el componente C1.

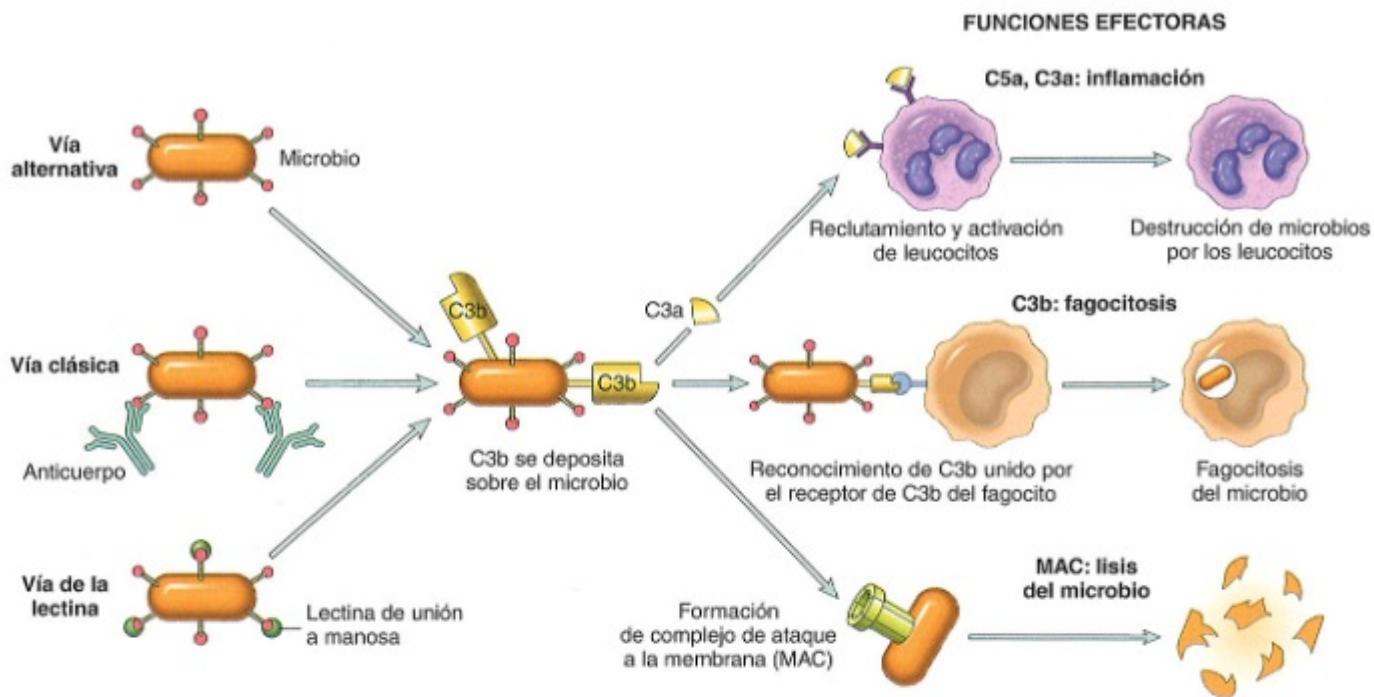


Figura 3.12 Activación y funciones del sistema del complemento. La activación del complemento por diferentes vías da lugar a la escisión de C3. Las funciones del sistema del complemento son mediadas por productos de degradación de C3 y otras proteínas del complemento, y por el complejo de ataque a la membrana (MAC).

Las tres vías de activación del complemento determinan la formación de una enzima activa designada como **C3 convertasa**, que divide el componente C3 en dos fragmentos funcionalmente diferenciados, C3a y C3b. C3a es liberado y C3b se une covalentemente a la célula o molécula en la que el complemento está siendo activado. A continuación, más C3b se une a los fragmentos previamente generados para formar C5 convertasa, que se escinde a su vez, liberando el componente C5a y dejando el C5b fijado a la superficie de la célula. El C5b se une a los últimos componentes de la cascada (C6-C9), culminando con la formación del complejo de ataque a la membrana (compuesto por múltiples moléculas de C9).

- El sistema del complemento tiene tres funciones principales (v. fig. 3.12):
 - Inflamación.** C5a, C3a y, en menor medida, C4a son productos de escisión de los correspondientes componentes del complemento, que estimulan la liberación de histamina por parte de los mastocitos y, por consiguiente, aumentan la permeabilidad vascular y causan vasodilatación. Se denominan anafilotoxinas, ya que ejercen efectos similares a los de los mediadores mastocíticos implicados en la reacción conocida como anafilaxia (v. capítulo 6). C5a es, asimismo, quimiotáctico para neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Además, el componente C5a activa la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del AA en neutrófilos y monocitos, generando posterior liberación de mediadores inflamatorios.
 - Opsonización y fagocitosis.** El componente C3b y su producto de degradación C3b inactivo (C3bi), cuando se unen a la pared celular microbiana, actúan como opsoninas y favorecen la fagocitosis por parte de neutrófilos y macrófagos, que cargan los receptores de superficie celular para los fragmentos del complemento.

- **Lisis celular.** El depósito de complejo de ataque a la membrana sobre las células hace que estas sean permeables al agua o los iones, con la consiguiente lisis osmótica de estas. Esta función del complemento es importante, sobre todo, para la muerte de microbios con paredes celulares delgadas, como las bacterias del género *Neisseria*, y la carencia de componentes terminales del complemento predispone a padecer infecciones por este microorganismo.

La activación del complemento es estrechamente controlada por proteínas reguladoras asociadas a células y circulantes. Distintas proteínas reguladoras inhiben la producción de fragmentos del complemento activos, o eliminan los fragmentos que se depositan sobre las células. Estos reguladores son expresados en las células normales del huésped y, por tanto, son diseñados para evitar que los tejidos sanos resulten lesionados en sitios de activación del complemento. Las proteínas reguladoras se ven a veces superadas cuando grandes cantidades de complemento se depositan en las células y tejidos del huésped, como sucede en las enfermedades autoinmunitarias, en las que las personas afectadas producen anticuerpos fijadores del complemento contra los antígenos de sus propias células y tejidos (v. capítulo 6). Las más importantes de estas proteínas reguladoras son las siguientes:

- El **inhibidor C1 (INH C1)** bloquea la activación de C1, la primera proteína de la vía clásica del complemento. La carencia hereditaria de este inhibidor causa angioedema hereditario.
- El **factor acelerador de la degradación (DAF)** y el **CD59** son dos proteínas unidas a membranas plasmáticas por un anclaje glucosilfosfatidilinositol (GPI). El DAF evita la formación de C3 convertasas y el CD59 inhibe la del complejo de ataque a la membrana. La deficiencia adquirida de la enzima que crea los anclajes GPI induce carencia de estos reguladores y un exceso de activación del complemento y de lisis de eritrocitos.

(sensibles a la lisis celular mediada por el complemento) en la enfermedad conocida como hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) (v. capítulo 14).

- El factor H del complemento es una glucoproteína circulante que inhibe la vía alternativa de la activación del complemento, promoviendo la degradación y la destrucción de C3b y el recambio de las C3 convertasas. Defectos hereditarios en el factor H y en otras proteínas reguladoras que interactúan con dicho factor causan una forma atípica de síndrome hémolítico urémico (v. capítulo 20), en la que el complemento se deposita en los vasos glomerulares, provocando daño endotelial y formación de trombos ricos en plaquetas. Los polimorfismos en el gen del factor H también se han relacionado con la degeneración macular relacionada con la edad (v. capítulo 29), una importante causa de pérdida de visión en personas mayores.

El sistema del complemento contribuye al desarrollo de enfermedad de diversas maneras. La activación del complemento, por parte de anticuerpos o de complejos antígeno-anticuerpo depositados en células y tejidos del huésped, es un importante mecanismo de lesión celular y tisular (v. capítulo 6). La carencia hereditaria de proteínas del complemento aumenta la sensibilidad a las infecciones (v. capítulo 6) y, como se ha indicado, las deficiencias de proteínas reguladoras inducen distintos trastornos, secundarios a una activación excesiva del complemento.

Otros mediadores de la inflamación

Factor activador de plaquetas

El factor mediador de plaquetas (PAF) es un mediador derivado de fosfolípidos que fue descubierto como factor causante de la agregación de plaquetas, aunque actualmente se sabe que ejerce múltiples efectos inflamatorios. Una amplia diversidad de tipos celulares, que incluye a las plaquetas, además de basófilos, mastocitos, neutrófilos, macrófagos y células endoteliales, pueden elaborar PAF, tanto secretado como unido a células. Junto con la agregación plaquetaria, el PAF induce vasoconstricción y broncoconstricción, y, en concentraciones bajas, genera vasodilatación y aumento de la permeabilidad venular. A pesar de estas acciones, el uso de antagonistas del PAF no ha resultado útil en diversas enfermedades inflamatorias.

Productos de la coagulación

La existencia de una relación entre la vía de la coagulación y la inflamación se confirma por la presencia de receptores activados por proteasas (PAR) en leucocitos que son activados por la trombina (proteasa que degrada el fibrinógeno para producir fibrina, que forma el coágulo). Es probable, no obstante, que la principal función de los PAR sea la activación de las plaquetas durante la coagulación (v. capítulo 4). Hay también cierta evidencia de que los productos de degradación de la fibrina (fibrinopéptidos) pueden estimular la inflamación. Sin embargo, varias formas de lesión tisular se asocian tanto a coagulación como a inflamación, y es difícil establecer una relación causa-efecto.

Cininas

Las cininas son péptidos vasoactivos derivados de proteínas plasmáticas llamadas cininógenos, por acción de proteasas específicas conocidas como calicreinas. La enzima calicreína descompone un precursor de la glucoproteína plasmática, el cininógeno de alto peso molecular, para producir bradi-

cinina. La bradicinina aumenta la permeabilidad vascular e induce contracción del músculo liso, dilatación vascular y dolor cuando se inyecta en la piel, efectos similares a los de la histamina. La acción de la bradicinina es de corta duración, ya que es rápidamente inactivada por una enzima llamada cininasa. La bradicinina interviene como mediador en ciertas formas de reacción alérgica, como la anafilaxia (v. capítulo 6).

Neuropéptidos

Los neuropéptidos son secretados por nervios sensitivos y por diversos leucocitos, y pueden intervenir en el inicio y regulación de las respuestas inflamatorias. Estos pequeños péptidos, entre los que se cuentan la sustancia P y la neurocinina A, se producen en los sistemas nerviosos central y periférico. Las fibras nerviosas que contienen sustancia P son abundantes en el pulmón y tubo digestivo. Dicha sustancia desempeña numerosas actividades que pueden ser importantes en la inflamación, como la transmisión de señales dolorosas y el incremento de la permeabilidad vascular. Los leucocitos expresan receptores para numerosos neuropéptidos, de modo que estos productos neurales puedan aportar un mecanismo de «comunicación cruzada» entre el sistema nervioso y las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Por ejemplo, la activación del nervio vago eferente inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, como el TNF, proporcionando un mecanismo de supresión de la inflamación. Esta observación ha servido de base para ensayos clínicos sobre la estimulación del nervio vago en pacientes con artritis reumatoide.

Cuando Lewis descubrió el papel de la histamina en la inflamación, se pensó que un solo mediador era suficiente, aunque ahora sabemos que no es cierto. A grandes rasgos, es probable que unos cuantos mediadores sean los más importantes para las distintas reacciones de inflamación aguda *in vivo*, según se resume en la tabla 3.8. La reiteración de algunos de estos mediadores y de sus efectos para las distintas reacciones asegura que su respuesta protectora se mantiene sólida y no se altera fácilmente.

Tabla 3.8 Función de los mediadores en las diferentes reacciones inflamatorias

Reacción de inflamación	Principales mediadores
Vasodilatación	Histamina Prostaglandinas
Aumento de la permeabilidad vascular	Histamina y serotonina C3a y C5a (liberando aminas vasoactivas a partir de mastocitos, otras células) Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Quimiotaxis, reclutamiento y activación de leucocitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrieno B ₄
Fiebre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dolor	Prostaglandinas Bradicinina Sustancia P
Lesión tisular	Enzimas lisosómicas de los leucocitos Species reactivas del oxígeno

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

CONCEPTOS CLAVE

ACCIONES DE LOS PRINCIPALES MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

- Aminas vasoactivas, fundamentalmente histamina: vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.
- Metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos): hay diversas formas, implicadas en reacciones vasculares, quimiotaxis de leucocitos y otras reacciones inflamatorias; son antagonizados por las lipoxinas.
- Citocinas: proteínas producidas por numerosos tipos celulares; suelen actuar a corto plazo; median múltiples efectos, sobre todo el reclutamiento y la migración leucocíticas; los principales en la inflamación aguda son el TNF, la IL-1 y las quimiocinas.
- Proteínas del complemento: la activación del sistema del complemento por microbios o anticuerpos da lugar a la generación de muchos productos de degradación, responsables de la quimiotaxis leucocítica, la opsonización y la fagocitosis de microbios y otras partículas, así como de la destrucción celular.
- Cininas: producidas por proteólisis de precursores; median la reacción vascular y el dolor.

Patrones morfológicos de la inflamación aguda

Los rasgos morfológicos característicos de las reacciones de inflamación aguda son la dilatación de pequeños vasos sanguíneos y la acumulación de leucocitos y líquidos en el tejido extravascular. No obstante, patrones morfológicos especiales se superponen con frecuencia a estos rasgos generales, dependiendo de la gravedad de la reacción, de su causa específica, y del tejido y la localización afectados. La importancia del reconocimiento de los patrones macro- y microscópicos radica en el hecho de que, a menudo, ofrecen pistas útiles sobre la causa subyacente.

Inflamación serosa

La inflamación serosa se caracteriza por exudación de líquido con bajo contenido de células en los espacios creados por la lesión celular o en las cavidades corporales revestidas por el peritoneo, la pleura o el pericardio. Habitualmente, en la inflamación serosa, el líquido no contiene microbios o grandes cantidades de leucocitos (que tienden a generar inflamación

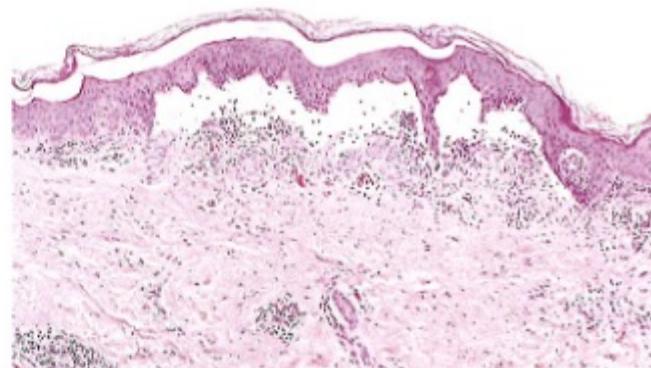


Figura 3.13 Inflamación serosa. Imagen de bajo aumento del corte transversal de una ampolla cutánea que muestra la epidermis separada de la dermis por una acumulación focal de derrame seroso.

purulenta, descrita más adelante). En las cavidades corporales, el líquido puede proceder del plasma (por incremento de la permeabilidad vascular) o de secreciones de células mesoteliales (por irritación local). La acumulación de líquido en estas cavidades se denomina derrame, si bien los derrames se registran también en trastornos no inflamatorios, como sucede en el flujo de salida de sangre reducido en la insuficiencia cardíaca, o en la disminución de las concentraciones de proteínas plasmáticas en algunas afecciones renales y hepáticas. Las ampollas cutáneas que se forman por quemadura o por infección vírica se deben a acumulación de líquido seroso en la epidermis dañada, o inmediatamente por debajo de ella (fig. 3.13).

Inflamación fibrinosa

Al ser mayor el aumento de la permeabilidad vascular, las moléculas grandes, como el fibrinógeno, salen del torrente circulatorio, formándose fibrina, que se deposita en el espacio extracelular. **Cuando la extravasación vascular es importante o cuando hay un estímulo procoagulante (p. ej., por células cancerosas), se desarrolla un exudado fibrinoso.** Dicho exudado es característico de la inflamación en el revestimiento de cavidades corporales como meninges, pericardio (fig. 3.14A) y pleura. Desde el punto de vista histológico, la fibrina aparece como una red eosinófila de fibras o, en ocasiones, como un coágulo amorfo (fig. 3.14B). Es posible que los exudados fibrinosos sean disueltos por fibrinólisis y erradicados por macrófagos.

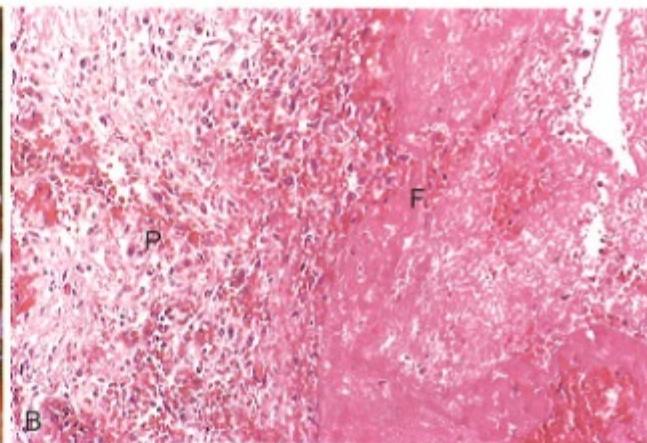
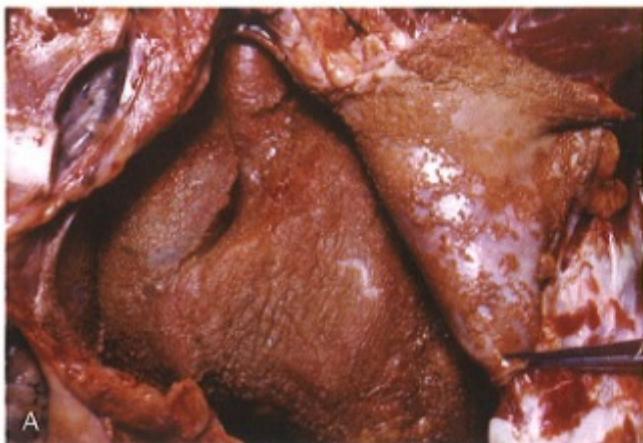


Figura 3.14 Pericarditis fibrinosa. A. Depósitos de fibrina en el pericardio. B. Una red rosada de exudado de fibrina (F) cubre la superficie del pericardio (P).

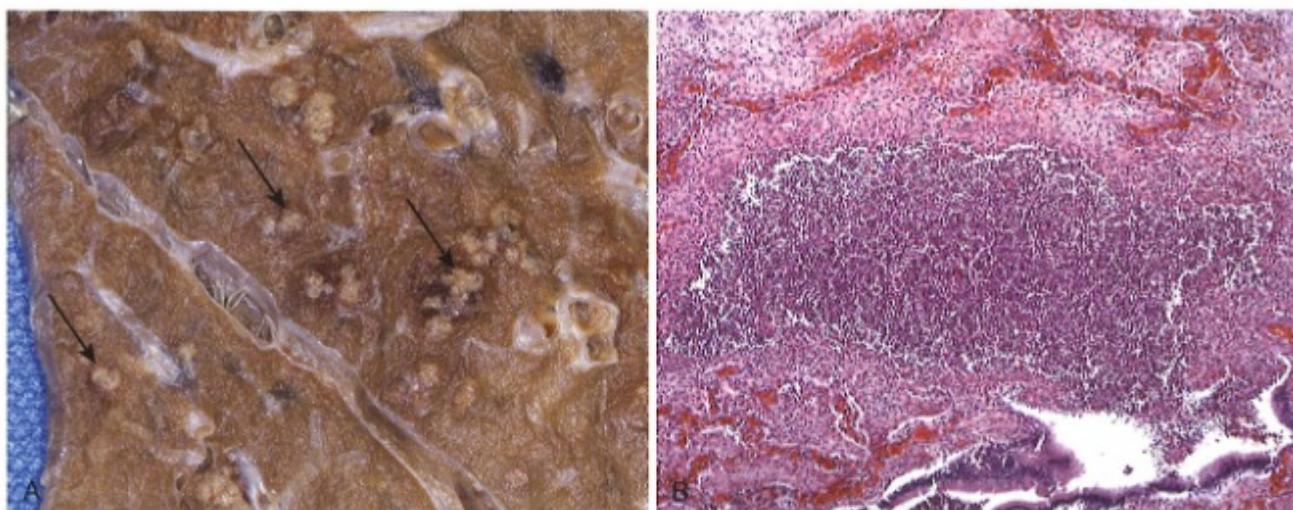


Figura 3.15 Inflamación purulenta. A. Múltiples abscesos bacterianos (flechas) en un pulmón afectado de bronconeumonía. B. El absceso contiene neutrófilos y residuos celulares, y está rodeado de vasos sanguíneos congestionados.

Si la fibrina no se elimina, con el tiempo estimula el desarrollo hacia el interior de fibroblastos y vasos sanguíneos, y lleva a la consiguiente formación de cicatriz. La conversión del exudado fibrinoso en tejido cicatricial (organización) en el pericardio produce un engrosamiento fibroso opaco de este y del epicardio en el área de exudación, y, cuando la fibrosis es extensa, obstrucción del espacio pericárdico.

Inflamación purulenta (supurativa) y absceso

La inflamación purulenta se caracteriza por la producción de pus, un exudado formado por neutrófilos, residuos licuados de células necróticas y líquido de edema. La causa más frecuente de esta inflamación (también llamada supurativa) es la infección por bacterias que causan necrosis tisular por licuefacción, como los estafilococos, designados como bacterias piógenas (productoras de pus). Un ejemplo común de inflamación supurativa aguda es la apendicitis aguda.

Los abscesos son acumulaciones localizadas de pus, causadas por supuración alojada en un tejido, órgano o espacio delimitado. Se producen por diseminación de bacterias piógenas en un tejido (fig. 3.15). Los abscesos tienen una región central licuada compuesta de leucocitos necróticos y células tisulares. En torno a este foco necrótico suele haber un área de neutrófilos preservados y, fuera de ella, se observan dilatación vascular y proliferación parenquimatosa y fibro-

blástica, indicativas de inflamación crónica y reparación. Con el tiempo, los abscesos pueden quedar rodeados por una pared y, en última instancia, ser reemplazados por tejido conjuntivo.

Úlceras

Una úlcera es un defecto o excavación local en la superficie de un órgano o tejido, inducido por esfacelación (desprendimiento) de tejido necrótico inflamado (fig. 3.16). La ulceración solo se produce cuando la necrosis tisular y la consiguiente inflamación están presentes en una superficie o cerca de ella. Es más frecuente: 1) en las mucosas de boca, estómago, intestino o vías genitourinarias, y 2) en la piel y los tejidos subcutáneos de las extremidades inferiores en personas con trastornos que predisponen a la insuficiencia vascular, como la diabetes, la anemia drepanocítica y la enfermedad vascular periférica.

Ejemplos característicos son las úlceras pépticas de estómago o duodeno, en las que coexisten inflamaciones aguda y crónica. Durante la fase aguda hay una intensa infiltración de polimorfonucleares y dilatación vascular en los bordes de la anomalía. Al hacerse crónica la lesión, los bordes y la base de la úlcera desarrollan proliferación fibroblástica, cicatrización y acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

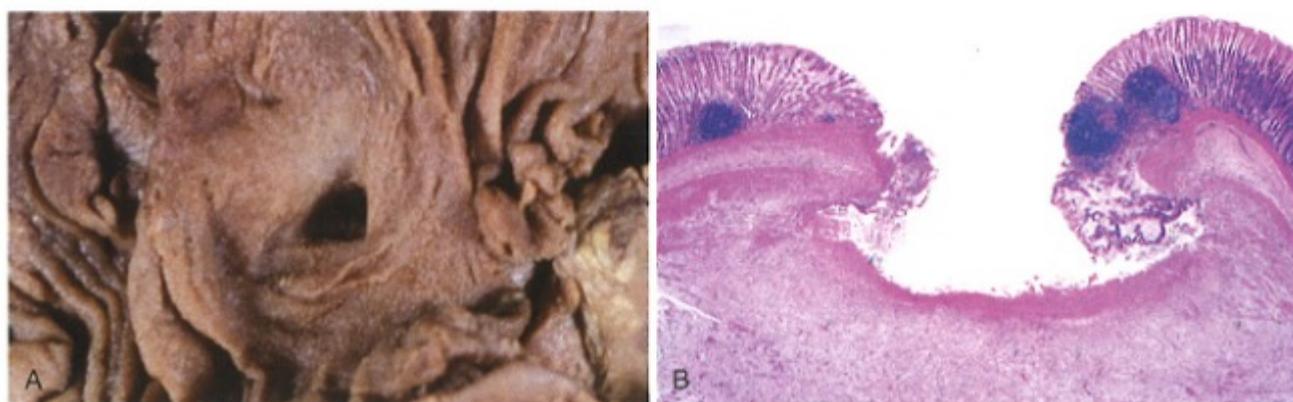


Figura 3.16 Morfología de una úlcera. A. Úlcera duodenal crónica. B. Imagen de bajo aumento de un corte transversal del cráter de una úlcera duodenal con exudado inflamatorio agudo en la base.

Evolución de la inflamación aguda

Aunque, como es previsible, numerosas variables pueden modificar el proceso básico de la inflamación, por ejemplo, la naturaleza e intensidad de la lesión, la localización y los tejidos afectados, y la respuesta del huésped, los procesos inflamatorios agudos evolucionan de una de las tres formas siguientes (fig. 3.17).

- **Resolución completa.** En condiciones ideales, una vez que se ha conseguido eliminar el agente causal, todas las reacciones inflamatorias deberían concluir con el restablecimiento del estado normal en la localización de la inflamación aguda. Este proceso se denomina resolución o remisión, y es la evolución habitual cuando la lesión es limitada, de duración corta, o cuando hay escasa destrucción de tejido y las células parenquimatosas dañadas pueden regenerarse. La resolución conlleva la eliminación de residuos celulares y microbios a cargo de macrófagos y la reabsorción del líquido de edema por los vasos linfáticos, seguido de la regeneración del tejido dañado.
- **Curación por reposición de tejido conjuntivo (cicatrización, o fibrosis).** Esta evolución se observa tras una destrucción sustancial de tejido, cuando la lesión inflamatoria afecta a tejidos que no son capaces de regenerarse o cuando hay abundante exudación de fibrina en tejidos o cavidades serosas (pleura, peritoneo), que no es posible eliminar adecuadamente. En todas estas situaciones, el tejido conjuntivo crece en el área de lesión o exudado, convirtiéndose en una masa de tejido fibroso, en un proceso conocido como organización.
- **Progresión de la respuesta a inflamación crónica** (v. más adelante). La transición del proceso agudo al crónico tiene lugar cuando la respuesta inflamatoria aguda no puede remitir, por persistencia del agente lesivo o por alguna interferencia en la curación.

Resumen de la inflamación aguda

Una vez descritos los componentes, mediadores y manifestaciones patológicas de las respuestas inflamatorias agudas, es útil resumir las principales características de una respuesta estándar de este tipo. Cuando un huésped se enfrenta a un agente lesivo, como un microorganismo o células muertas, los fagocitos residentes y los reclutados de la sangre intentan eliminar estos agentes. Al mismo tiempo, los fagocitos y otras células del huésped reaccionan a la presencia de la sustancia extraña o anómala liberando citocinas, mensajeros lipídicos y otros mediadores de la inflamación. Algunos de ellos actúan sobre los vasos sanguíneos pequeños de áreas próximas y favorecen la extravasación de proteínas plasmáticas y el reclutamiento de leucocitos circulantes para dirigirlos hacia el sitio en el que se localiza el agente causal. Los leucocitos reclutados son activados por moléculas derivadas de microbios y células lesionadas y por mediadores producidos localmente, y los leucocitos activados intentan eliminar al agresor mediante fagocitosis. Una vez eliminado el agente causal y activados los mecanismos antiinflamatorios, el proceso remite y el huésped recupera su estado de salud normal. Si el agente no es eliminado con prontitud, el resultado puede ser una inflamación crónica.

Las reacciones vasculares y celulares son responsables de los signos cardinales de la inflamación: rubor, calor, tumor, dolor y pérdida de función. El aumento del flujo sanguíneo dirigido al área lesionada y la mayor permeabilidad vascular provocan la acumulación de líquido extravascular rico en proteínas plasmáticas, denominada edema. El enrojecimiento (*rubor*), el *calor* y la tumefacción (*tumor*) son causados por el mayor flujo sanguíneo y el edema. Los leucocitos circulantes, entre los que inicialmente predominan los neutrófilos, se fijan al endotelio por medio de moléculas de adhesión, atraviesan el endotelio y migran a la localización de la lesión, bajo la

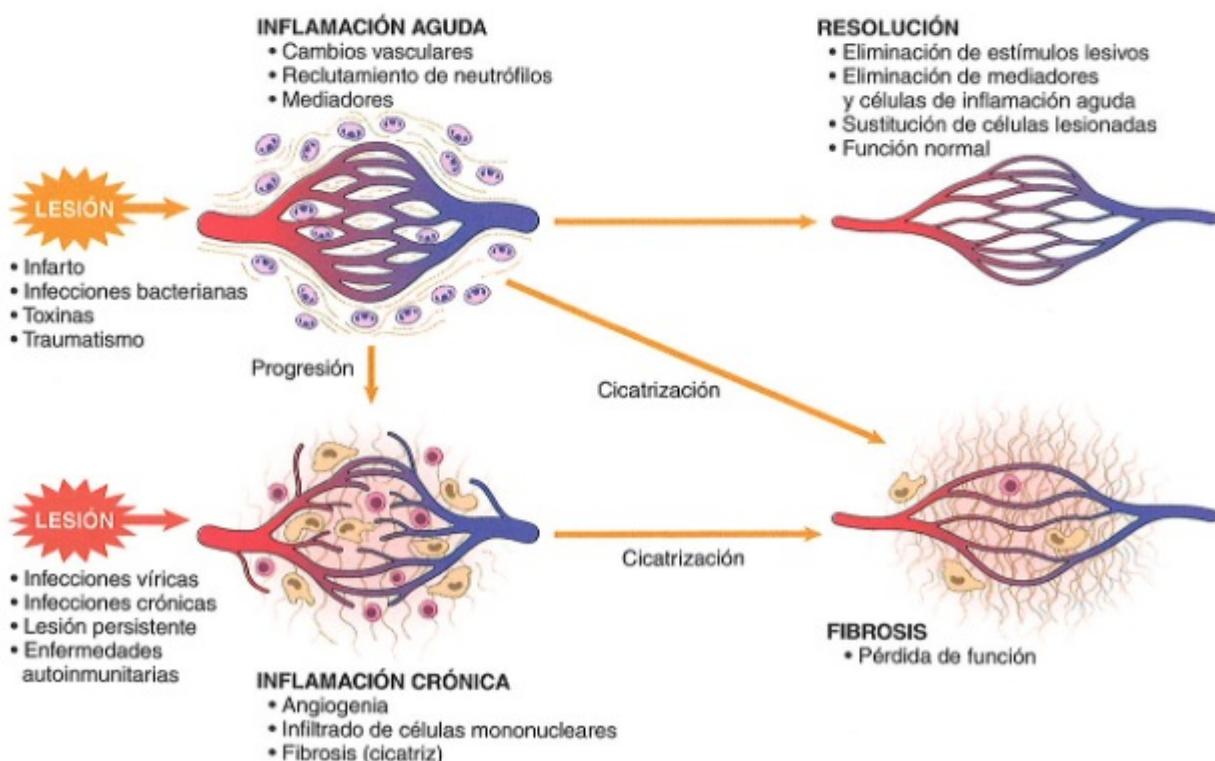


Figura 3.17 Desenlaces de la inflamación aguda: resolución, cicatrización por fibrosis o inflamación crónica. Se enumeran los componentes de las diversas reacciones y los distintos desenlaces funcionales.

influencia de agentes quimiotácticos. Los leucocitos activados por el agente causal y por los mediadores endógenos pueden liberar metabolitos tóxicos y proteasas al medio extracelular, provocando daño tisular. Debido a la lesión y la liberación de prostaglandinas, neuropéptidos y citocinas, uno de los síntomas locales es el *dolor*. La pérdida de función (*functio laesa*) se debe al dolor y la lesión de los tejidos.

INFLAMACIÓN CRÓNICA

La inflamación crónica es una respuesta de duración prolongada (semanas o meses) en la que la inflamación, la lesión de los tejidos y los intentos de reparación coexisten, con combinaciones variables. Puede suceder a la inflamación aguda, como ya se ha indicado, o presentarse de forma gradual, como respuesta progresiva de bajo nivel, sin manifestaciones de reacción aguda previa.

Causas de inflamación crónica

La inflamación crónica se presenta en los siguientes contextos:

- *Infecciones persistentes* por microorganismos difíciles de erradicar, como micobacterias o ciertos virus, hongos y parásitos. Estos organismos a veces provocan una reacción llamada de hipersensibilidad retardada (v. capítulo 6). Las respuestas inflamatorias crónicas en ocasiones desarrollan un patrón específico denominado reacción granulomatosa (tratada más adelante). En otros casos, la inflamación aguda no resuelta evoluciona a inflamación crónica, como sucede en infecciones bacterianas agudas del pulmón que progresan hasta formar un absceso pulmonar crónico. Pueden coexistir la inflamación aguda y la crónica, como en una úlcera péptica.
- *Enfermedades por hipersensibilidad*. La inflamación crónica desempeña un importante papel en un grupo de enfermedades que son causadas por activación excesiva e inapropiada del sistema inmunitario. En determinadas condiciones, las reacciones inmunitarias se desarrollan contra los propios tejidos de la persona, causando enfermedades autoinmunitarias (v. capítulo 6). En estas patologías, los autoantígenos inducen una reacción inmunitaria auto-

perpetuada que da lugar a lesión tisular e inflamación crónicas. Entre ellas se cuentan la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. En otros casos, la inflamación crónica es consecuencia de respuestas inmunitarias no reguladas contra microbios, como sucede en la enfermedad inflamatoria intestinal. Las respuestas inmunitarias contra sustancias ambientales normales generan enfermedades alérgicas, como el asma bronquial (v. capítulo 6). Dado que las reacciones autoinmunitarias y alérgicas se desencadenan de manera contra antígenos normalmente inocuos, las reacciones no tienen propósito útil alguno, por lo que solo inducen enfermedades. Estas patologías pueden mostrar patrones morfológicos mixtos, con inflamación aguda y crónica, ya que se caracterizan por brotes inflamatorios repetidos. En las fases tardías predomina, a veces, la fibrosis.

- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos. Un ejemplo de sustancia exógena son las partículas de sílice, material inerte no degradable, que, cuando se inhala durante períodos prolongados, causa una enfermedad inflamatoria llamada silicosis (v. capítulo 15). La ateroesclerosis (v. capítulo 11) es un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial inducido, al menos en parte, por producción excesiva y depósito en los tejidos de colesterol endógeno y otros lípidos.

Características morfológicas

A diferencia de la inflamación aguda, manifestada a través de cambios vasculares, edema e infiltración predominantemente neutrófila, la inflamación crónica se caracteriza por lo siguiente:

- *Infiltración por células mononucleares*, como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas (fig. 3.18).
- *Destrucción de los tejidos*, inducida por el agente causal persistente o por células inflamatorias.
- *Intentos de curación* mediante reposición del tejido conjuntivo dañado, desarrollada mediante *angiogenia* (proliferación de pequeños vasos sanguíneos) y, en particular, *fibrosis*.

Dado que la angiogenia y la fibrosis son componentes de la cicatrización de las heridas y la reparación de tejidos, serán analizadas más adelante en ese contexto.

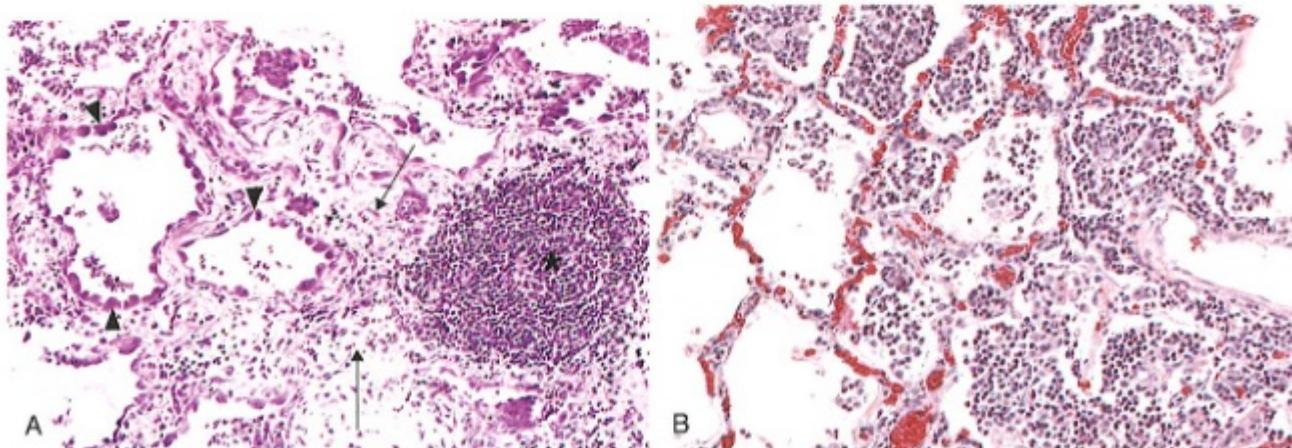


Figura 3.18 A. Inflamación crónica en el pulmón que muestra los tres rasgos histológicos característicos: 1) acumulación de células inflamatorias crónicas (asterisco); 2) destrucción de parénquima (los alvéolos normales son reemplazados por espacios revestidos de epitelio cúbico, puntas de flecha), y 3) sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis, flechas). B. En cambio, en la inflamación aguda del pulmón (bronconeumonía aguda), los neutrófilos llenan los espacios alveolares y los vasos sanguíneos están congestionados.

Células y mediadores de la inflamación crónica

La combinación de infiltración de leucocitos, lesión tisular y fibrosis que caracteriza a la inflamación crónica es consecuencia de activación local de varios tipos celulares y de la producción de mediadores.

Papel de los macrófagos

Las células predominantes en la mayoría de las reacciones inflamatorias crónicas son los macrófagos. Estos contribuyen a la reacción secretando citocinas y factores de crecimiento, que actúan sobre diversas células, destruyendo los agentes invasores y tejidos extraños, y activando otras células, en especial linfocitos T. Los macrófagos son fagocitos profesionales que eliminan microbios y tejidos dañados. También desempeñan importantes funciones en la reparación de tejidos lesionados. A continuación, repasaremos el desarrollo y las funciones de los macrófagos.

Los macrófagos son células tisulares derivadas de células madre hematopoyéticas de médula ósea en la vida posnatal y de células progenitoras del saco vitelino y el hígado fetal durante el desarrollo inicial (fig. 3.19). Las células circulantes de esta estirpe se conocen como monocitos. Normalmente, los macrófagos están distribuidos de forma difusa en la mayoría de los tejidos conjuntivos. Además, se hallan en localizaciones específicas en órganos como el hígado (donde se denominan células de Kupffer), el bazo y los ganglios linfáticos (donde se llaman histiocitos sinusales), el sistema nervioso central (células microgliales) y los pulmones (macrófagos alveolares). En conjunto, estas células configuran el sistema mononuclear fagocítico, también

conocido con el antiguo (e impreciso) nombre de sistema reticuloendotelial.

Los precursores comprometidos de la médula ósea dan lugar a monocitos, que pasan a la sangre, migran a varios tejidos y se diferencian para formar macrófagos. Este proceso es típico de los macrófagos en sitios de inflamación y en algunos tejidos, como los de la piel y tubo digestivo. La semivida de los monocitos sanguíneos es de en torno a 1 día, mientras que los macrófagos pueden sobrevivir meses o años. Otros tipos especializados de macrófagos, como la microglía, las células de Kupffer y los macrófagos alveolares, se desarrollan a partir de progenitores en el saco vitelino o el hígado fetal, en una fase muy temprana de la embriogenia, y migran al cerebro, el hígado y el pulmón en desarrollo, donde persisten después a lo largo de la vida como población estable de células residentes. Como se ha indicado, en las reacciones inflamatorias, los monocitos comienzan a migrar al tejido extravascular más bien pronto, y en unas 48 h pueden ser el tipo celular predominante. La extravasación de monocitos está regulada por los mismos factores implicados en la migración de neutrófilos, es decir, moléculas de adhesión y factores quimiotácticos.

Los productos de los macrófagos activados eliminan agentes lesivos, como los microbios, e inician el proceso de reparación, aunque también son responsables de buena parte de las lesiones tisulares en la inflamación crónica. Diversas funciones de los macrófagos son cruciales para el desarrollo y la persistencia de la inflamación crónica y las consiguientes lesiones de los tejidos.

- Los macrófagos, como el otro tipo de fagocitos, los neutrófilos, ingieren y eliminan microbios y tejidos muertos.

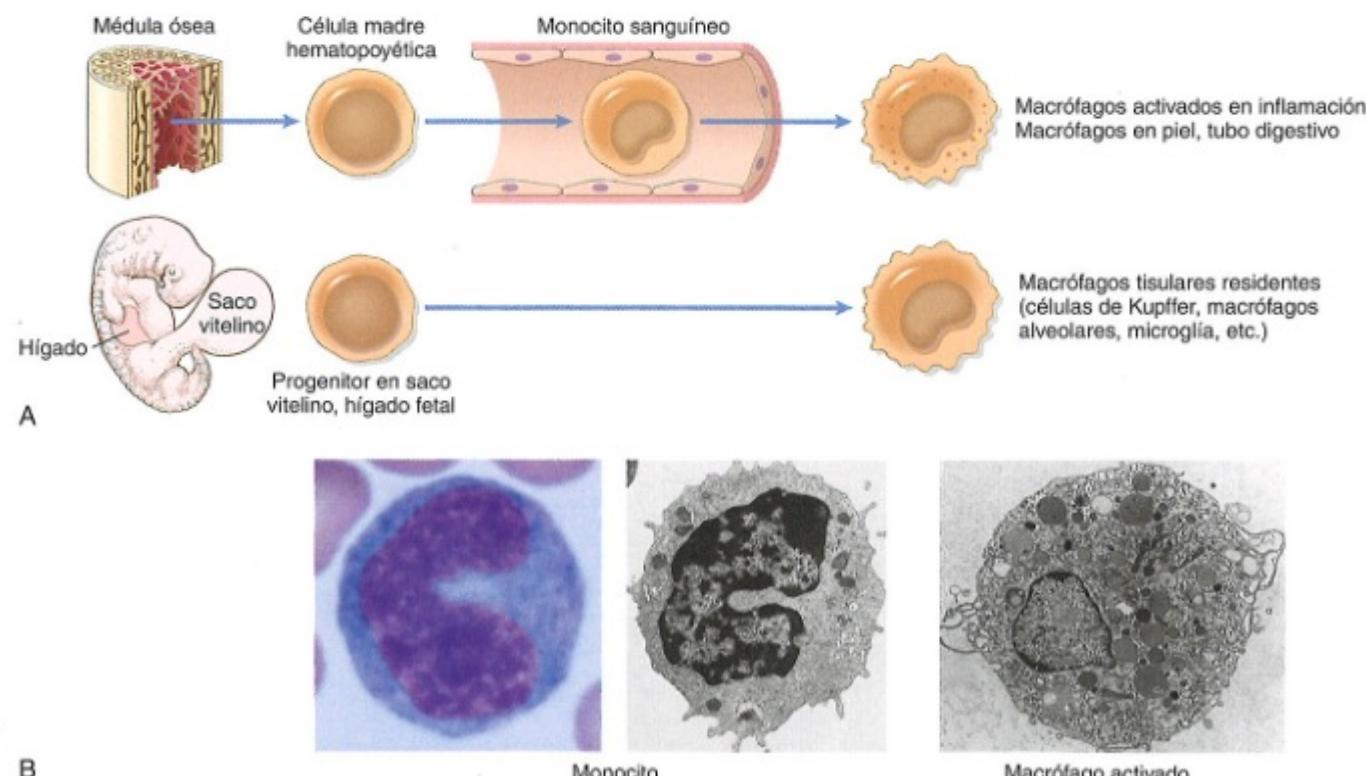


Figura 3.19 Maduración de fagocitos mononucleares. A. En la vida posnatal, los macrófagos derivan principalmente de progenitores de médula ósea y monocitos. Estas células constituyen la mayor parte de los macrófagos residentes en algunos tejidos y, a veces, se hacen más patentes tras una lesión o durante la inflamación. Algunos macrófagos tisulares, como la microglía y los macrófagos alveolares, derivan de precursores embrionarios y migran a tejidos, en los que persisten a lo largo de la vida. B. Morfología de un monocito y un macrófago activado.

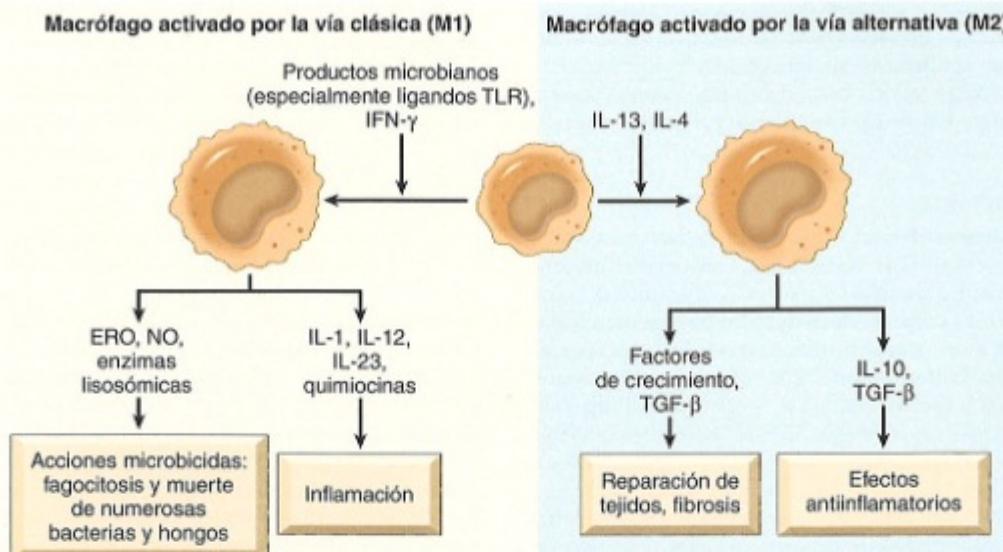


Figura 3.20 Activación de macrófagos clásica y alternativa. Diferentes estímulos activan los monocitos/macrófagos para que se desarrollen en poblaciones funcionalmente diferenciadas. Los macrófagos activados por la vía clásica son inducidos por productos microbianos y citocinas, especialmente interferón γ (IFN-γ). Estos fagocitan y destruyen los microbios y tejidos muertos y potencian las reacciones inflamatorias. Los macrófagos activados alternativamente son inducidos por otras citocinas y son importantes en la reparación de tejidos y la resolución de la inflamación. ERO, especies reactivas del oxígeno; IL, interleucina; NO, óxido nítrico; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; TLR, receptores de tipo Toll.

- Los macrófagos inician, asimismo, el proceso de reparación de tejidos, y participan en la formación de cicatriz y fibrosis, procesos tratados posteriormente en este capítulo.
- Los macrófagos secretan mediadores de la inflamación, como citocinas (TNF, IL-1, quimiocinas y otros) y eicosanoïdes, por lo que contribuyen al comienzo y propagación de las reacciones inflamatorias.
- Los macrófagos exponen抗原 to los linfocitos T y responden a señales procedentes de estos, estableciendo un aza de retroalimentación para la defensa contra numerosos microbios, mediante respuestas inmunitarias mediadas por células. Estas interacciones se describen a continuación, en el análisis del papel de los linfocitos en la inflamación crónica, y más detalladamente en el capítulo 6, en el que se aborda la inmunidad mediada por células.

Hay dos vías principales de activación de los macrófagos, llamadas *clásica* y *alternativa*, que los dotan de actividades funcionales diferentes (fig. 3.20).

- La *activación de macrófagos clásica* es inducida por productos microbianos como las endotoxinas, que se vinculan a los TLR y otros sensores; por señales derivadas de linfocitos T, sobre todo la de la citocina IFN-γ, en respuestas inmunitarias; o por sustancias extrañas, como cristales y materia en partículas. Los macrófagos activados por la vía clásica (también llamados M1) producen NO y enzimas lisosómicas, que mejoran su capacidad para inducir la muerte de los organismos ingeridos, a la vez que secretan citocinas estimuladoras de la inflamación. La principal función de estos macrófagos en la defensa del huésped es destruir los microbios y promover la respuesta inflamatoria.
- La *activación de macrófagos alternativa* es inducida por citocinas distintas del IFN-γ, como la IL-4 y la IL-13, producidas por linfocitos T y otras células. Estos macrófagos no son microbicides de manera activa, por el contrario, sus funciones principales son terminar la inflamación y promover la reparación de los tejidos.

Es probable que, en respuesta a la mayoría de los estímulos lesivos, la primera vía de activación sea la clásica, diseñada para destruir los agentes causales, mientras que la segunda sea la alternativa, encargada de iniciar la reparación tisular. En cualquier caso, en la mayoría de las reacciones inflamatorias, la secuencia precisa a este respecto no está documentada y la mayoría de las reacciones contienen números variables de ambos tipos. Los fenotipos M1 y M2 son las formas extremas, y puede haber numerosas formas intermedias difíciles de caracterizar como formas M1 o M2 típicas.

Su gran arsenal de mediadores hace que los macrófagos sean poderosos aliados en la defensa del cuerpo contra invasores no deseados, si bien esa misma dotación causa una considerable destrucción de tejidos cuando los macrófagos se activan de forma inapropiada o en exceso. Son, en buena medida, estas actividades de los macrófagos las que hacen que la destrucción tisular sea uno de los rasgos característicos de la inflamación crónica.

En determinadas situaciones, cuando el agente irritante es eliminado, los macrófagos terminan por desaparecer (muriendo o pasando a los vasos y ganglios linfáticos). En otras, su acumulación persiste, por su continuado reclutamiento a partir de la circulación y por proliferación local en el sitio de inflamación.

Papel de los linfocitos

Los microbios y otros antígenos ambientales activan los linfocitos T y B, que amplifican y propagan la inflamación crónica. La activación de estas células es a menudo pronunciada en las reacciones inflamatorias crónicas y, cuando están implicadas, la inflamación tiende a ser persistente y grave, en parte porque la activación de linfocitos da lugar a generación de células de memoria de vida larga. Algunas de las reacciones inflamatorias crónicas persistentes, como la inflamación granulomatosa, descrita más adelante, dependen de las respuestas de la generación de linfocitos de memoria. Los linfocitos pueden ser la población dominante en la inflamación crónica observada en varias enfermedades autoinmunitarias.

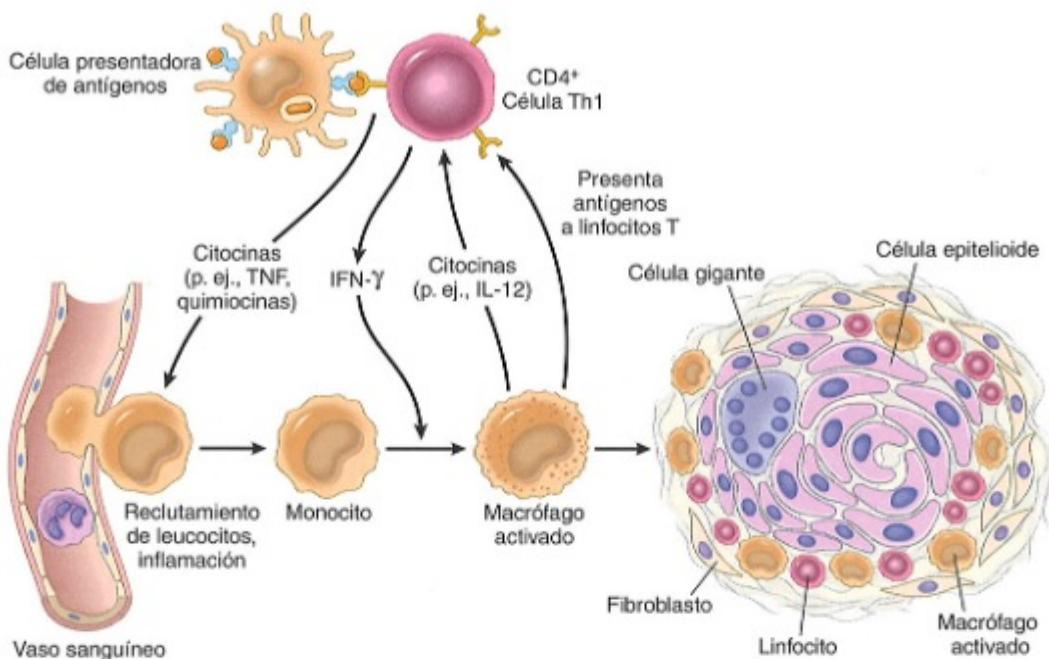


Figura 3.21 Interacciones macrófago-linfocito en la inflamación crónica. Los linfocitos T activados producen citocinas que reclutan macrófagos (factor de necrosis tumoral [TNF], interleucina 17 [IL-17], quimiocinas) y otras que activan esos macrófagos (interferón γ [IFN- γ]). Por su parte, los macrófagos activados estimulan los linfocitos T presentando antígenos y por medio de citocinas, como IL-12. Las reacciones prolongadas que implican a los linfocitos T y los macrófagos pueden determinar la formación de granulomas.

En virtud de su capacidad para secretar citocinas, los linfocitos T CD4+ favorecen la inflamación e influyen en la naturaleza de la reacción inflamatoria. Hay tres subgrupos de linfocitos T CD4+ que secretan distintos tipos de citocinas y generan diferentes tipos de inflamación.

- Las células Th1 producen la citocina IFN- γ , que activa los macrófagos por la vía clásica.
- Las células Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13, que reclutan y activan eosinófilos y son responsables de la vía alternativa de activación de macrófagos.
- Las células Th17 secretan IL-17 y otras citocinas, que inducen secreción de las quimiocinas responsables del reclutamiento de neutrófilos (y monocitos) en la reacción.

Tanto las células Th1 como las Th17 intervienen en la defensa contra numerosos tipos de bacterias y virus y en las enfermedades autoinmunitarias en las que la lesión tisular está causada por inflamación crónica. Las células Th2 son importantes en la defensa contra los parásitos helmintos y en la inflamación alérgica. Estos subgrupos de linfocitos T y sus funciones se describen detalladamente en el capítulo 6.

Los linfocitos y los macrófagos interactúan de manera bidireccional, y estas interacciones desempeñan un papel importante en la propagación de la inflamación crónica (fig. 3.21). Los macrófagos exponen antígenos a los linfocitos T, expresan moléculas de membrana denominadas coestimuladoras y producen citocinas (IL-12 y otras), que estimulan las respuestas de los linfocitos T (v. capítulo 6). Por su parte, los linfocitos T activados producen citocinas, descritas con anterioridad, que reclutan y activan macrófagos, promoviendo mayores presentación de antígenos y secreción de citocinas. El resultado es un ciclo de reacciones celulares que aportan energía para el mantenimiento de la inflamación crónica. Una consecuencia típica de esta reacción crónica de linfocitos T-macrófagos es la formación de granulomas, descrita más adelante.

Los linfocitos B activados y las células plasmáticas productoras de anticuerpos también están a menudo presentes en los focos de inflamación crónica. Los anticuerpos producidos pueden ser específicos frente a antígenos extraños o autoantígenos en el lugar de la inflamación, o desarrollarse contra componentes tisulares alterados. Sin embargo, la contribución de los anticuerpos a la mayoría de los trastornos inflamatorios crónicos no está clara.

En algunas reacciones inflamatorias crónicas, los linfocitos, células presentadoras de antígeno y células plasmáticas acumulados se agregan conjuntamente para formar folículos linfoides organizados que se asemejan a los de los ganglios linfáticos. Estos son los llamados órganos linfoideos terciarios. Este tipo de organogenia linfoide se suele encontrar en la membrana sinovial de pacientes con artritis reumatoide de larga evolución y en la glándula tiroidea de pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Se ha propuesto que la formación local de folículos linfoides pueda perpetuar la reacción inmunitaria, aunque la significación real de tales estructuras no se ha concretado.

Otras células en la inflamación crónica

Otros tipos celulares pueden resultar importantes en la inflamación crónica inducida por determinados estímulos.

- Los eosinófilos son abundantes en las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y en las infecciones parasitarias (fig. 3.22). Su reclutamiento depende de unas moléculas de adhesión similares a las utilizadas por los neutrófilos y de quimiocinas específicas (p. ej., eotaxina) derivadas de leucocitos y células epiteliales. Los eosinófilos presentan gránulos que contienen la proteína básica principal, una proteína altamente catiónica que es tóxica para los helmintos, pero que también puede dañar las células epiteliales del huésped. Tal es la razón por la que los eosinófilos resultan útiles en el control de infecciones helminíticas,

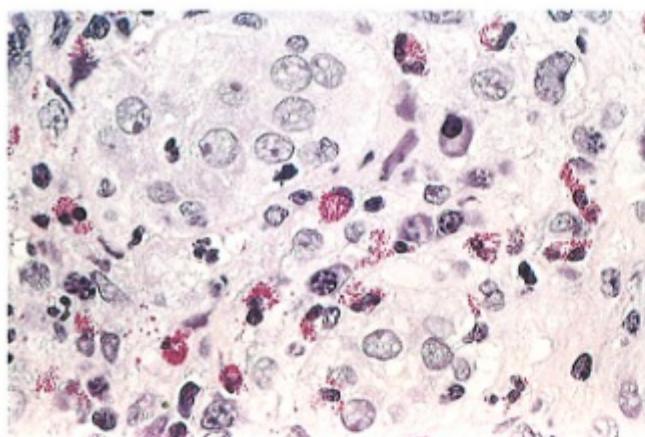


Figura 3.22 Foco de inflamación que contiene numerosos eosinófilos.

aunque también contribuyen al desarrollo de lesión tisular en reacciones inmunitarias, como las alergias (v. capítulo 6).

- Los **mastocitos** se distribuyen ampliamente en los tejidos conjuntivos y participan en reacciones inflamatorias agudas y crónicas. En su superficie expresan el receptor (Fc ϵ RI), 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 específicamente un antígeno, y las células se degranulan 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 también están presentes en reacciones de inflamación crónica y, como secretan múltiples citocinas, favorecen las reacciones inflamatorias en diferentes situaciones.
- Aunque los **neutrófilos** se consideran característicos de la inflamación aguda, muchas variantes de inflamación crónica continúan mostrando un abundante número de neutrófilos, inducidos por microbios persistentes o por mediadores elaborados por los macrófagos activados y los linfocitos T. En las infecciones bacterianas crónicas óseas (osteomielitis), el exudado de neutrófilos puede persistir durante muchos meses. Los neutrófilos son también importantes en las lesiones crónicas causadas a nivel pulmonar por el consumo de tabaco y otros estímulos irritantes (v. capítulo 15). Esta pauta de inflamación se designa como aguda sobre crónica.

Inflamación granulomatosa

La inflamación granulomatosa es una forma de inflamación crónica caracterizada por cúmulos de macrófagos activados, a menudo con linfocitos T, y a veces asociada a necrosis. La formación de granulomas es un intento por parte de la célula de contener a un agente causal que sea difícil de erradicar. Para ello a menudo se registra una intensa activación de linfocitos T, que conduce a activación de macrófagos, potencialmente inductora de lesión en tejidos normales. Los macrófagos activados pueden desarrollar un abundante citoplasma y comenzar a asemejarse a células epiteliales, por lo que se denominan células epiteloides. Algunos macrófagos se fusionan, formando células gigantes multinucleadas.

Hay dos tipos de granulomas, de diferente patogenia:

- Los **granulomas de cuerpo extraño** son causados por cuerpos extraños inertes, que inducen inflamación en ausencia de reacciones inmunitarias mediadas por linfocitos T. Estos granulomas se suelen formar en torno a materiales como talco (asociado al consumo de drogas por vía intravenosa) (v. capítulo 9), suturas u otras fibras, lo suficientemente grandes como para impedir la fagocitosis por parte de un macrófago y no son inmunógenos, por lo que no estimulan una respuesta inmunitaria específica. Las células epiteloides y gigantes se yuxtaponen a la superficie del cuerpo extraño. Habitualmente, el material extraño es identificado en el centro del granuloma, algunas veces dentro de las células gigantes, en especial si se observa con luz polarizada, con la que puede presentar un aspecto refringente.
- Los **granulomas inmunitarios** son causados por diversos agentes, capaces de inducir una respuesta inmunitaria persistente mediada por linfocitos T. Este tipo de respuesta inmunitaria da lugar a granulomas generalmente cuando el agente inductor, por ejemplo un microbio persistente, es difícil de erradicar. En tales respuestas, los linfocitos Th1 activados producen citocinas, como el IFN- γ , que activa macrófagos (v. fig. 3.21). En algunas infecciones parasitarias, como la esquistosomiasis, los granulomas se asocian a respuestas intensas de Th2 y eosinófilos.

MORFOLOGÍA

En las preparaciones habituales de hematoxilina y eosina, los macrófagos activados en los granulomas presentan un citoplasma granular rosado con bordes celulares no diferenciados, y se les llama **células epiteloides**, por su parecido con las de los epitelios (fig. 3.23). Los agregados de macrófagos epiteloides aparecen rodeados por una corona de linfocitos. Los granulomas más antiguos pueden tener un contorno de fibroblastos y tejido conjuntivo. Con frecuencia, aunque no siempre, en los granulomas se encuentran **células gigantes** multinucleadas, de entre 40 y 50 μm de diámetro, llamadas células gigantes de Langhans. Estas constan de una gran masa de citoplasma con numerosos núcleos y derivan de la fusión de múltiples macrófagos activados. En los granulomas asociados a ciertos organismos infecciosos (como *Mycobacterium tuberculosis*), una combinación de hipoxia y lesión mediada por radicales libres genera una zona central de necrosis. Macroscópicamente, esta área presenta un aspecto granular

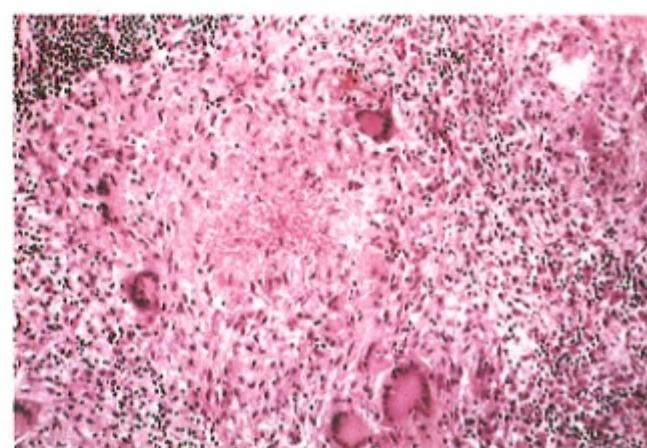


Figura 3.23 Típico granuloma tuberculoso que muestra un área de necrosis central rodeada de múltiples células gigantes de tipo Langhans, células epiteloides y linfocitos.

de consistencia similar a la del queso, por lo que se denomina necrosis caseosa. Al microscopio, el material necrótico aparece como un conjunto de residuos granulares eosinófilos amorfos y desestructurados, con pérdida completa de los detalles celulares (en oposición a la necrosis coagulativa, en la que los contornos celulares están preservados). En la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis y las reacciones a cuerpo extraño, los granulomas no suelen presentar centro necrótico, por lo que se designan como no necrosantes. La resolución de los granulomas va acompañada de fibrosis, a veces extensa, en los órganos afectados.

El reconocimiento de la inflamación granulomatosa es importante, ya que el número de trastornos que lo causan (algunos de ellos potencialmente mortales) es limitado (tabla 3.9). La tuberculosis es el prototipo de enfermedad granulomatosa causada por infección y siempre debe ser descartada como posible causa cuando se identifican granulomas. En ella, el granuloma se llama tubérculo. Los granulomas también se pueden desarrollar en determinadas enfermedades inflamatorias inmunomediadas, sobre todo en la de Crohn, que es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal que en EE. UU. es una importante causa de inflamación granulomatosa, y en la sarcoidosis, una enfermedad de etiología desconocida. Los patrones morfológicos de las distintas enfermedades granulomatosas pueden ser lo bastante distintos como para que un patólogo experimentado establezca un diagnóstico razonablemente preciso (v. tabla 3.9). Sin embargo, existen ciertas presentaciones atípicas en las que siempre es necesario identificar el agente etiológico específico, mediante tinciones especiales de organismos (p. ej., tinciones acidorresistentes para los bacilos en la tuberculosis), métodos de cultivo (p. ej., en las lesiones por tuberculosis o fúngicas), técnicas moleculares (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa en la tuberculosis) o estudios serológicos (p. ej., en la sífilis).

CONCEPTOS CLAVE

INFLAMACIÓN CRÓNICA

- La inflamación crónica es una respuesta prolongada del huésped ante estímulos persistentes.
- Está causada por microbios que se resisten a la eliminación, por respuestas inmunitarias a autoantígenos o antígenos ambientales, y por ciertas sustancias tóxicas (p. ej., la silice); es un fenómeno subyacente a numerosas enfermedades de importancia clínica.
- Se caracteriza por coexistencia de inflamación, lesión tisular e intento de reparación mediante cicatrización.
- El infiltrado celular consta de macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y otros leucocitos.
- Está mediada por citocinas producidas por macrófagos y linfocitos (sobre todo, linfocitos T): las interacciones bidireccionales entre estas células tienden a amplificar y prolongar la reacción inflamatoria.
- La inflamación granulomatosa es un patrón de inflamación crónica inducida por activación de linfocitos T y macrófagos en respuesta a un agente resistente a la erradicación.

EFFECTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Aun estando localizada, la inflamación se asocia a reacciones sistémicas inducidas por citocinas, que, en conjunto, conforman la llamada respuesta de fase aguda. Cualquiera

Tabla 3.9 Ejemplos de enfermedades con inflamación granulomatosa

Enfermedad	Causa	Reacción tisular
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Granuloma caseoso (tubérculo): focos de macrófagos inactivados (células epitelioides), bordeado por linfoblastos, linfocitos, histiocitos, ocasionales células gigantes de Langhans; necrosis central con restos granulares amorfos; bacilos acidorresistentes
Lepra	<i>Mycobacterium leprae</i>	Bacilos acidorresistentes en macrófagos; granulomas no necrosantes
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Goma: lesión microscópica o apreciable a simple vista que engloba pared de histiocitos; infiltrado de células plasmáticas; las células centrales están necróticas, sin pérdida de contorno celular
Enfermedad por arañazo de gato	Bacilos gramnegativos	Granuloma redondeado o estrellado que contiene restos granulares centrales y neutrófilos reconocibles; células gigantes infrecuentes
Sarcoidosis	Etiología desconocida	Granulomas no necrosantes con abundantes macrófagos activados
Enfermedad de Crohn (enfermedad intestinal inflamatoria)	Reacción inmunitaria contra bacterias intestinales, posiblemente autoantígenos	Ocasionales granulomas no necrosantes en la pared intestinal, con denso infiltrado inflamatorio crónico

que haya sufrido un brote grave de una infección vírica (p. ej., una gripe) ha experimentado las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda. Estos cambios corresponden a las reacciones frente a las citocinas cuya producción es estimulada por productos bacterianos y por otros estímulos inflamatorios. Las citocinas TNF, IL-1 e IL-6 son importantes mediadores de la reacción de fase aguda; otras citocinas, como los interferones, también contribuyen.

La respuesta de fase aguda consiste en diversas alteraciones patológicas:

- La **fiebre**, caracterizada por una elevación de la temperatura corporal, en general de 1 a 4 °C, es una de las manifestaciones más destacadas de la respuesta de fase aguda, especialmente cuando la inflamación se asocia a infección. Las sustancias inductoras de fiebre se llaman pirógenos e incluyen productos bacterianos (pirógenos exógenos, por ejemplo, LPS) y citocinas, principalmente IL-1 y TNF (denominados pirógenos endógenos). Los pirógenos exógenos actúan estimulando los inmunocitos para que liberen IL-1 y TNF, que regulan al alza las ciclooxygenasas, las enzimas que sintetizan las prostaglandinas. Entre las células que responden a las IL-1 y los TNF se encuentran las células vasculares y perivasculares del hipotálamo. Las prostaglandinas liberadas por estas células, singularmente la PGE₂, estimulan la producción hipotalámica de neurotransmisores, que reconfiguran el punto de ajuste de la temperatura al alza reduciendo la pérdida de calor (por vasoconstricción) y aumentando la generación de calor (por

efectos sobre la grasa parda y el músculo esquelético). Los AINE, incluido el ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Se ha constatado que la temperatura corporal elevada ayuda a los anfibios a prevenir infecciones bacterianas y, aunque no se entienden los detalles, se da por sentado que la fiebre es una respuesta de protección del huésped también en mamíferos.

- Las concentraciones elevadas de *proteínas de fase aguda*, que son proteínas plasmáticas, sintetizadas mayoritariamente en el hígado, cuyas concentraciones en plasma pueden multiplicarse por varios cientos como parte de la respuesta a los estímulos inflamatorios. Tres de las mejor conocidas son la proteína C reactiva (CRP), el fibrinógeno y la proteína amiloide A sérica (SAA). La síntesis de estas moléculas en los hepatocitos es estimulada por citocinas, especialmente IL-6 (para la CRP y el fibrinógeno), e IL-1 o TNF (para SAA). Numerosas proteínas de fase aguda, como la CRP y la SAA, se unen a las paredes de las células microbianas, pudiendo actuar como opsoninas y fijando el complemento. Asimismo, se fijan a la cromatina, lo que tal vez ayuda a eliminar los núcleos de las células necróticas. El fibrinógeno se une a los eritrocitos y hace que estos formen pilas, que sedimentan más rápidamente por gravedad que los eritrocitos aislados. Esta es la base para medir la *velocidad de sedimentación eritrocítica*, una prueba sencilla que evalúa la respuesta inflamatoria a cualquier estímulo. Las proteínas de fase aguda tienen efectos beneficiosos durante la inflamación aguda, aunque su producción prolongada (sobre todo de SAA) en estados de inflamación crónica causa amiloidosis secundaria (v. capítulo 6). Se ha propuesto que las concentraciones séricas elevadas de CRP son posibles indicadores de aumento del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con enfermedad arterial coronaria. También se ha planteado la posibilidad de que la inflamación asociada a las placas de ateroesclerosis en las arterias coronarias predisponga a trombosis y al consiguiente infarto. Otras dos proteínas hepáticas que son liberadas en cantidades aumentadas como parte de la respuesta de fase aguda a menudo alteran los recuentos sanguíneos. La *hepcidina* es una pequeña proteína que reduce la disponibilidad de hierro de los progenitores eritroides en la médula ósea. Con el tiempo, este efecto puede producir anemia asociada a la inflamación crónica (v. capítulo 14). La *trombopoyetina*, el principal factor de crecimiento de los megacariocitos (precursores plaquetarios) en la médula ósea, es también regulada al alza y, como consecuencia de la inflamación sistémica, puede asociarse a un recuento de plaquetas elevado (trombocitosis).
- La *leucocitosis* es frecuente en las reacciones inflamatorias, especialmente en las provocadas por una infección bacteriana. El recuento de leucocitos suele ascender hasta 15.000 o 20.000 células/ml, aunque a veces llega a cifras excepcionalmente elevadas, de entre 40.000 y 100.000 células/ml. Estas elevaciones extremas en ocasiones se denominan reacciones leucemoides, ya que son similares a los recuentos leucocíticos que se registran en la leucemia, de la que deben distinguirse. Inicialmente, la leucocitosis se produce por aceleración de la liberación de granulocitos de la médula ósea (causada por citocinas, como IL-1 y TNF) y, en consecuencia, se asocia a elevación del número de neutrófilos maduros e inmaduros en sangre, lo que se conoce como desviación a la izquierda (por razones poco claras relacionadas con el modo en el que estas células eran contadas manualmente por los técnicos en el pasado). La infección prolongada también da lugar a proliferación de precursores en la médula ósea, por aumento de la producción de factores estimulantes de colonias (CSF), principalmente de macrófagos activados y células estromales de la médula. El aumento de la producción de leucocitos en la médula ósea compensa la pérdida de estas células en la reacción inflamatoria (v. también el análisis de la leucocitosis del capítulo 13). La mayoría de las infecciones bacterianas inducen una elevación del recuento sanguíneo de neutrófilos, llamada neutrofilia. Infecciones víricas, como la mononucleosis infecciosa, la parotiditis y la rubéola, condicionan un aumento absoluto del número de linfocitos (linfocitosis). En ciertas alergias e infestaciones helminticas se registra un incremento del número absoluto de eosinófilos, es decir, eosinofilia. Determinadas infecciones (fiebre tifoidea y algunas infecciones víricas, por rickettsias o por protozoos) se asocian, en cambio, a una disminución del número de leucocitos circulantes (leucopenia), en parte debido al secuestro de leucocitos activados en espacios y tejidos vasculares.
- Otras manifestaciones de la respuesta de fase aguda son aumento del pulso y la presión arterial; reducción de la sudoración, principalmente por redireccionamiento del flujo del lecho vascular cutáneo a lechos más profundos, a fin de minimizar la pérdida de calor a través de la piel; escalofríos intensos; temblores por sensación de frío (búsqueda de calor); anorexia, somnolencia y malestar general, probablemente por los efectos de las citocinas en las células cerebrales.
- En las infecciones bacterianas graves (sepsis), la gran cantidad de bacterias y de sus productos en la sangre estimula la producción de ingentes cantidades de diversas citocinas, sobre todo TNF e IL-1. Las altas concentraciones de citocinas en sangre generan varias manifestaciones clínicas, como coagulación intravascular diseminada, shock hipotensivo y trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina e hiperglucemia. Esta tríada clínica se conoce como *shock séptico*, y es una forma de trastorno grave, a veces mortal, designada como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, analizado con más detalle en el capítulo 4.

CONCEPTOS CLAVE

EFEKTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN

- Fiebre: las citocinas (TNF, IL-1) estimulan la producción de prostaglandinas en el hipotálamo.
- Producción de proteínas de fase aguda: proteína C reactiva y otras, síntesis estimulada por citocinas (IL-6, otras) que actúa sobre los hepatocitos.
- Leucocitosis: las citocinas (CFS) estimulan la producción de leucocitos a partir de precursores de la médula ósea.
- En algunas infecciones graves, shock séptico: descenso de la presión arterial, coagulación intravascular diseminada, trastornos metabólicos; inducido por concentraciones elevadas de TNF y otras citocinas.

Aunque la inflamación excesiva es la causa subyacente a numerosas enfermedades humanas, la inflamación defectuosa produce principalmente un aumento de la predisposición a infecciones. La principal causa de inflamación insuficiente es la carencia de leucocitos secundaria a la sustitución de la médula ósea por leucemias y tumores metastásicos, a la depresión de la médula ósea por tratamientos contra el cáncer y al rechazo del injerto. Las anomalías genéticas hereditarias de la adhesión de leucocitos y la función microbicida son infrecuentes, pero aportan información; se tratan en el capítulo 6, en el marco de las inmunodeficiencias. Las carencias en el sistema del complemento ya se han mencionado previamente y se describen más en profundidad en el capítulo 6.

REPARACIÓN DE TEJIDOS

Perspectiva general de la reparación de tejidos

El término **reparación**, también denominado **cicatrización**, hace referencia al restablecimiento de la arquitectura y la función tisulares tras una lesión. Por convención, el concepto de **reparación** se asocia a tejidos parenquimatosos y conjuntivos, en tanto que el de **cicatrización** se relaciona con los epitelios superficiales, si bien esta distinción no tiene base biológica, por lo que en este texto se utilizarán ambos indistintamente. La capacidad de reparar el daño causado por las agresiones y la inflamación es esencial para la supervivencia de un organismo. Así pues, la respuesta inflamatoria a los microbios y los tejidos lesionados no solo sirve para eliminar estos agentes perjudiciales, sino que también pone en funcionamiento el proceso de reparación.

La reparación de tejidos dañados se produce a partir de dos procesos: la **regeneración**, que restaura las células normales, y la **cicatrización**, es decir, el **depósito de tejido conjuntivo** (fig. 3.24).

- **Regeneración.** Algunos tejidos son capaces de reemplazar los componentes dañados y, esencialmente, de recuperar el estado normal, mediante el proceso denominado regeneración. La regeneración se puede producir por proliferación de las células diferenciadas que han sobrevivido a la lesión y que mantienen la capacidad de proliferar, especialmente hepatocitos en el hígado. En otros tejidos, en especial en el epitelio de la piel o el intestino, las células madre del tejido y sus progenitores contribuyen a la restauración de los tejidos dañados. Sin embargo, los mamíferos tienen una capacidad limitada a la hora de restaurar la mayoría de los tejidos y órganos dañados, y solo algunos componentes de estos tejidos son capaces de restablecerse a sí mismos por completo.

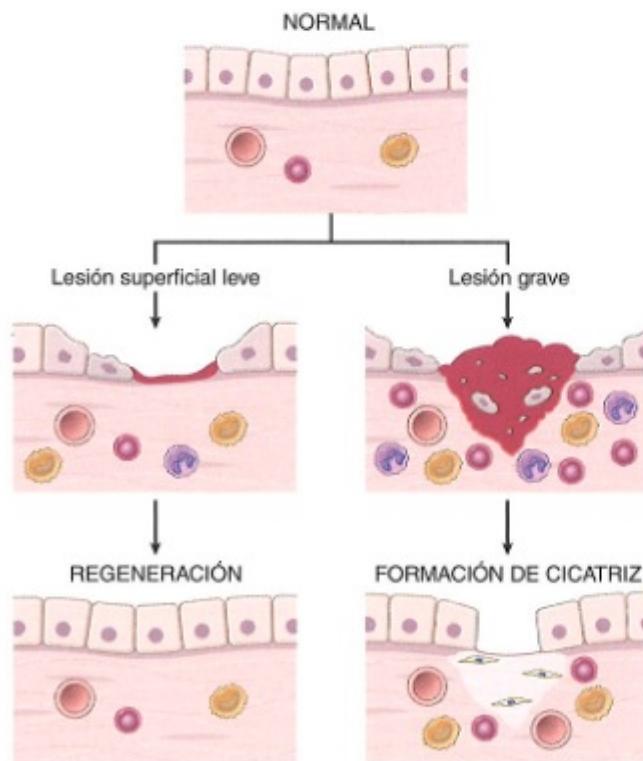


Figura 3.24 Mecanismos de reparación de tejidos: regeneración y formación de cicatriz. Tras una lesión leve, que daña el epitelio, pero no el tejido subyacente, la resolución tiene lugar por regeneración, mientras que tras una lesión más grave, con afectación del tejido conjuntivo, la reparación se produce por formación de cicatriz.

- **Depósito de tejido conjuntivo (formación de cicatriz).** Si los tejidos lesionados no son capaces de regenerarse, o si las estructuras de soporte del tejido están gravemente dañadas para apoyar la regeneración de las células tisulares, la reparación se lleva a cabo por aposición de tejido conjuntivo (fibroso), proceso que puede dar lugar a formación de una cicatriz. Aunque la cicatriz fibrosa no es normal, normalmente ofrece suficiente estabilidad estructural, de modo que el tejido lesionado es capaz de funcionar. El término **fibrosis** se emplea habitualmente para describir el depósito de colágeno que se registra en pulmones, hígado, riñón y otros órganos, como consecuencia de la inflamación crónica o, en el miocardio, tras una necrosis isquémica extensa (infarto). Cuando la fibrosis se desarrolla en un espacio tisular ocupado por exudado inflamatorio, el proceso se denomina **organización** (como en la neumonía en organización que afecta al pulmón).

Después de lesiones de muchos tipos, tanto la regeneración como la formación de cicatriz contribuyen en distintos grados a la reparación final. Los dos procesos llevan proliferación de células y estrechas interacciones entre las células y la MEC. En primer lugar analizaremos los mecanismos generales de proliferación y regeneración celular, a continuación, las características más relevantes de la curación mediante formación de cicatriz, concluyendo con una descripción de la cicatrización de heridas cutáneas y la fibrosis de órganos parenquimatosos, como ejemplos del proceso de reparación.

Regeneración de células y tejidos

La **regeneración de células y tejidos lesionados** implica **proliferación celular**, promovida por factores de crecimiento y estrechamente dependiente de la integridad de la MEC y del desarrollo de células maduras a partir de células madre tisulares. Antes de describir algunos ejemplos de reparación por regeneración, se abordan los principios generales de la proliferación celular.

Proliferación celular: señales y mecanismos de control

Durante la reparación tisular proliferan distintos tipos de células. Entre ellos se cuentan los residuos del tejido lesionado (que intentan recuperar su estructura normal), células endoteliales vasculares (para crear nuevos vasos que aporten los nutrientes necesarios para el proceso de reparación) y fibroblastos (fuentes de tejido fibroso que forma la cicatriz para llenar los defectos que no se puedan corregir por regeneración).

La **capacidad de los tejidos para repararse a sí mismos** viene determinada, en parte, por su **capacidad regenerativa intrínseca** y la presencia de **células madre tisulares**. Según estos criterios, los tejidos del cuerpo se dividen en tres grupos.

- **Tejidos lábiles (en continua división).** Las células de estos tejidos se destruyen y se reponen continuamente, por maduración a partir de células madre adultas y por proliferación de células maduras. Entre las células lábiles se cuentan las hematopoyéticas de la médula ósea y la mayoría de los epitelios superficiales, como los del epitelio escamoso de piel, cavidad oral, vagina y cérvix; los epitelios cúbicos de los conductos que drenan los órganos exocrinos (p. ej., glándulas salivales, páncreas, vías biliares); el epitelio cilíndrico de tubo digestivo, útero y trompas de Falopio, y el epitelio de transición de las vías urinarias. Estos tejidos se pueden regenerar fácilmente después de la lesión, en la medida en la que esté preservada la reserva de células madre.
- **Tejidos estables.** Las células de estos tejidos están en reposo (en la fase G_0 del ciclo celular) y presentan una mínima actividad proliferativa en estado normal. Sin embargo, son capaces de

dividirse en respuesta a lesión o pérdida de masa tisular. Las células estables conforman el parénquima de la mayoría de los órganos sólidos, como hígado, riñón y páncreas. También incluyen células endoteliales, fibroblastos y células de músculo liso. Su proliferación es particularmente importante en la cicatrización de heridas. Con excepción de los hepáticos, los tejidos estables tienen una capacidad de regeneración limitada tras una lesión.

- **Tejidos permanentes.** Se considera que las células de estos tejidos están diferenciadas terminalmente y que no son proliferativas en la vida posnatal. La mayoría de las neuronas y de las células de músculo cardíaco pertenecen a esta categoría. En consecuencia, las lesiones de cerebro o corazón son irreversibles y originan una cicatriz, puesto que las neuronas y los miocitos cardíacos no se regeneran. En algunas áreas del cerebro adulto se registran replicación y diferenciación limitadas de células madre, y existen ciertas evidencias de que las células del músculo cardíaco pueden proliferar después de la necrosis miocárdica. No obstante, cualquiera que sea la capacidad de proliferación en estos tejidos, resulta insuficiente para la regeneración de tejidos tras la lesión. El músculo esquelético se suele clasificar como tejido permanente, aunque las células satélite unidas a la vaina del endomisio aportan cierta capacidad de regeneración del músculo. En los tejidos permanentes, la reparación predominante es la formación de cicatriz.

La proliferación celular es regida por señales aportadas por factores de crecimiento y procedentes de la MEC. Se han descrito numerosos factores de crecimiento, algunos de los cuales actúan sobre múltiples tipos celulares, mientras que otros son específicos del tipo de célula (v. tabla 1.1 en capítulo 1). Es característico que los factores de crecimiento sean producidos por células próximas al lugar de la lesión. Las principales fuentes de dichos factores son los macrófagos activados por la lesión tisular, aunque algunos de ellos también son originados por células epiteliales y del estroma. Varios factores de crecimiento son liberados en concentraciones elevadas fijados a las proteínas de la MEC. Todos los factores activan vías de señalización que estimulan la replicación del ADN (v. capítulo 1), favoreciendo también cambios en el metabolismo que promueven la biosíntesis de otros componentes celulares (membranas, orgánulos, proteínas), necesarios para que una célula «madre» produzca dos células hijas. Además de responder a los factores de crecimiento, las células utilizan integrinas para unirse a las proteínas de la MEC, y las señales emitidas por dichas integrinas pueden estimular también la proliferación celular.

Mecanismos de regeneración de tejidos

Consideraremos la regeneración hepática como modelo de regeneración tisular, por haberse estudiado extensamente e ilustrar los mecanismos subyacentes al proceso.

Regeneración hepática

El hígado humano tiene una gran capacidad de regeneración, tal como se aprecia en su crecimiento tras una hepatectomía parcial, efectuada para resecar un tumor o para un trasplante de donante vivo. La imagen mitológica de la regeneración del hígado se asocia a la figura de Prometeo, cuyo hígado era devorado cada día por un águila enviada por Zeus, como castigo por haber robado el secreto del fuego, si bien se regeneraba durante la noche. La realidad, aunque menos dramática, es, no obstante, ciertamente sorprendente.

La regeneración del hígado tiene lugar por medio de dos mecanismos principales: la proliferación de los hepatocitos remanentes y la repoblación a partir de células progenitoras.

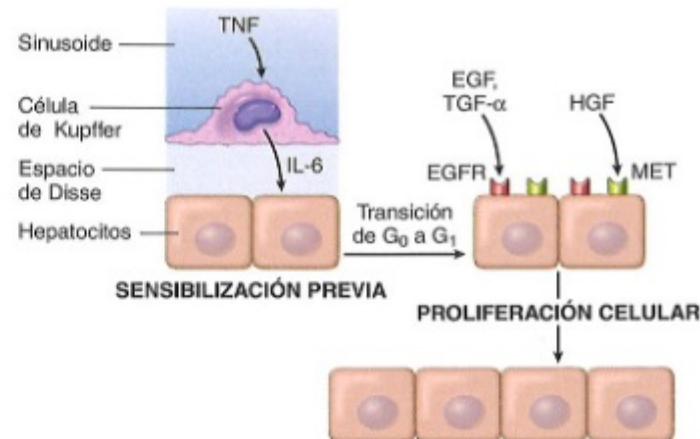


Figura 3.25 Regeneración hepática por proliferación de hepatocitos.
Tras una hepatectomía parcial, el hígado se regenera por proliferación de las células supervivientes. El proceso se produce en fases, que comprenden la de sensibilización previa, seguida de la proliferación de factores de crecimiento. En la imagen se muestran las principales señales implicadas en estos pasos. Una vez restablecida la masa del hígado, la proliferación cesa (no se muestra). EGF, factor de crecimiento epidérmico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; HGF, factor de crecimiento de los hepatocitos; IL-6, interleucina 6; TGF- α , factor de crecimiento transformante α ; TNF, factor de necrosis tumoral.

El papel predominante de uno u otro depende de la naturaleza de la lesión.

- **Proliferación de hepatocitos tras una hepatectomía parcial.** En humanos, la resección de hasta el 90% del hígado se puede corregir mediante proliferación de los hepatocitos residuales. Este modelo clásico de regeneración tisular se ha utilizado experimentalmente para estudiar el inicio y el control del proceso.

La proliferación de hepatocitos en el hígado en regeneración es estimulada por las acciones combinadas de las citocinas y de los factores de crecimiento polipeptídicos. El proceso se desarrolla en diferentes etapas (fig. 3.25). En la primera, de sensibilización previa, se producen citocinas, como la IL-6, sobre todo por las células de Kupffer; estas actúan sobre los hepatocitos para hacer que las células parenquimatosas puedan recibir señales de los factores de crecimiento y responder a ellas. En la segunda, o fase de los factores de crecimiento, factores como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el TGF- α , producidos por numerosos tipos de células, actúan sobre los hepatocitos sensibilizados a fin de estimular el metabolismo celular y la entrada de células en el ciclo celular. Dado que los hepatocitos se hallan en estado latente, pasan varias horas hasta que entran en dicho ciclo, progresando de las fases G₀ y G₁ hasta la fase S, de replicación de ADN. Casi todos los hepatocitos se replican durante la regeneración hepática subsiguiente a una hepatectomía parcial. Durante la fase de replicación de los hepatocitos se activan numerosos genes, entre ellos los que codifican los factores de transcripción, los reguladores del ciclo celular, los reguladores del metabolismo energético y otros. La oleada de proliferación de los hepatocitos va seguida de la replicación de las células no parenquimatosas (células de Kupffer, endoteliales y estrelladas). En la fase final, la terminación, los hepatocitos vuelven al estado de reposo. La naturaleza de las señales de detención del proceso no se conoce, aunque es probable que en él se vean implicadas las citocinas antiproliferativas de la familia TGF- β .

- **Regeneración hepática a partir de células progenitoras.** En situaciones en las que la capacidad proliferativa de los hepatocitos está deteriorada, como tras una lesión o inflamación hepática

crónica, las células progenitoras del hígado contribuyen a la reposición. En roedores, estas células progenitoras han recibido el nombre de células ovales, por la forma de sus núcleos. Algunas de estas células progenitoras residen en nichos especializados llamados conductos de Hering, en los que los canalículos biliares se conectan con los conductos biliares mayores. Las señales que dirigen la proliferación de células progenitoras y su diferenciación en hepatocitos maduros son objeto de una activa investigación.

La recuperación de la estructura tisular normal solo sucede si el tejido residual está estructuralmente intacto, como en la resección quirúrgica parcial. En cambio, si el tejido es dañado por infección o inflamación, la regeneración es incompleta y va acompañada de cicatrización. Por ejemplo, la destrucción extensa del hígado, con pérdida de la trama de reticulina, como sucede en el absceso hepático, determina la aparición de una cicatriz, aunque las células hepáticas residuales tengan capacidad para regenerarse.

CONCEPTOS CLAVE

REPARACIÓN POR REGENERACIÓN

- Los tejidos se clasifican como lábiles, estables y permanentes, en función de la capacidad proliferativa de sus células.
- Los tejidos de división continua (lábiles) contienen células madre, que se diferencian para reponer las células perdidas y mantener la homeostasis de los tejidos.
- La proliferación de células es controlada por el ciclo celular y es estimulada por factores de crecimiento e interacciones de las células con la MEC.
- La regeneración del hígado es un ejemplo clásico de reparación por regeneración. Es estimulada por citocinas y factores de crecimiento, producidos en respuesta a la pérdida de masa hepática y a la inflamación. En diferentes situaciones, la regeneración puede producirse por proliferación de hepatocitos supervivientes o por reposición a partir de células progenitoras.

Reparación por depósito de tejido conjuntivo

Cuando la reparación no puede realizarse solo mediante regeneración, es posible proceder a reponer las células lesio-

nadas con tejido conjuntivo, dando lugar a la formación de una cicatriz, o combinar la regeneración de algunas células residuales y la formación de cicatriz. A diferencia de la regeneración, que conlleva restablecimiento de los componentes del tejido, la formación de cicatriz es una respuesta que « parchea» el tejido, más que restaurarlo. El término cicatriz se usa con mayor frecuencia en relación con la cicatrización de heridas en la piel, aunque también se emplea para describir la sustitución de células parenquimatosas en cualquier tejido por colágeno, como sucede en el corazón después de un infarto de miocardio.

Pasos en la formación de cicatriz

La reparación mediante depósito de tejido conjuntivo consiste en una serie de procesos secuenciales que suceden a la lesión tisular. En un plazo de minutos después de la lesión, se forma un tapón hemostático compuesto por plaquetas (v. capítulo 4), que detiene el sangrado y constituye un armazón para el depósito de fibrina. Los pasos siguientes se resumen a continuación (fig. 3.26):

- Inflamación.** Los productos de degradación de la activación del complemento, las quimiocinas liberadas por las plaquetas activadas y otros mediadores producidos en el lugar de la lesión actúan como quimiotácticos, para reclutar neutrófilos y, a continuación, monocitos, durante las 6-48 h siguientes. Estas células inflamatorias eliminan los agentes agresores, por ejemplo, los microbios que puedan haber penetrado en la herida, y limpian los residuos. A medida que los agentes lesivos y las células necróticas son eliminados, la inflamación remite.
- Proliferación celular.** En el siguiente paso, que se prolonga durante unos 10 días, varios tipos celulares, entre ellos células epiteliales y endoteliales y otras células vasculares y fibroblastos, proliferan y migran para cerrar la herida, ahora limpia. Cada tipo de célula sirve para funciones específicas.
 - Las **células epiteliales** responden a factores de crecimiento producidos localmente y migran sobre la herida para cubrirla.
 - Las **células endoteliales** y los **pericitos** proliferan para formar nuevos vasos sanguíneos, en un proceso conocido como **angiogénesis**. Dada su importancia en las respuestas

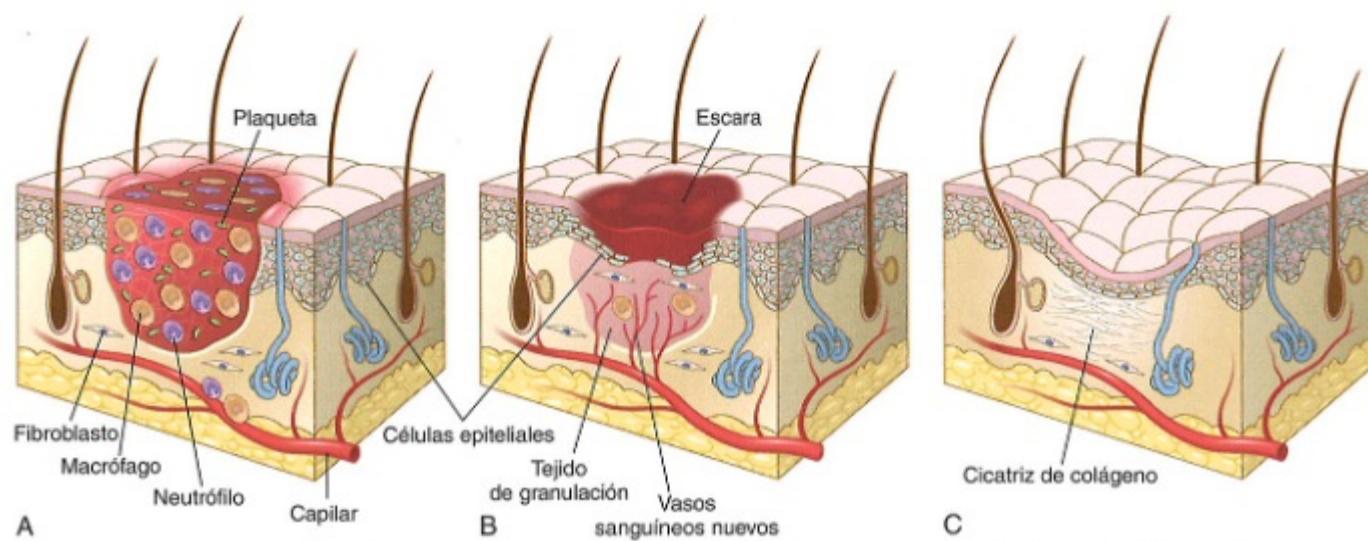


Figura 3.26 Pasos de la reparación por formación de cicatriz: cicatrización de heridas en la piel. A. Inflamación. B. Proliferación de células epiteliales; formación de tejido de granulación por crecimiento vascular y proliferación de fibroblastos. C. Remodelación para producir la cicatriz fibrosa.

fisiológicas del huésped y en numerosas alteraciones patológicas, este proceso se describe con detalle más adelante.

- Los fibroblastos proliferan y migran al sitio de lesión y depositan fibras de colágeno, que forman la cicatriz.
- **Formación de tejido de granulación.** La migración y proliferación de fibroblastos y el depósito de tejido conjuntivo laxo, junto con los vasos y los leucocitos mononucleares entremezclados, forman el tejido de granulación, término derivado de la apariencia macroscópica rosada, blanda y granular, como la observada bajo la costra de una herida cutánea. Su aspecto histológico se caracteriza por proliferación de fibroblastos y nuevos capilares, finos y de pared delgada (angiogenia), en una MEC laxa, a menudo con células inflamatorias mezcladas, principalmente macrófagos (fig. 3.27A). El tejido de granulación llena progresivamente el sitio de lesión, y la cantidad que se forma depende del tamaño del defecto de tejido creado por la herida y de la intensidad de la inflamación.
- **Depósito del tejido conjuntivo.** El tejido de granulación es progresivamente reemplazado por un depósito de colágeno. La cantidad de tejido conjuntivo aumenta en el tejido de granulación, dando lugar, en última instancia, a formación de una cicatriz fibrosa estable (fig. 3.27B).

Los macrófagos desempeñan un papel esencial en la reparación, eliminando los agentes causales y el tejido muerto, aportando factores de crecimiento para la proliferación de las distintas células y secretando citocinas, que estimulan la proliferación de fibroblastos y la síntesis y depósito de tejido conjuntivo. Los macrófagos implicados en la reparación son, en su mayoría, del tipo activado alternativamente (M2). No está claro el modo en el que los macrófagos activados de forma clásica, que predominan durante la inflamación e intervienen en la eliminación de microbios y tejidos muertos, son gradualmente reemplazados por macrófagos activados por la vía alternativa, que ponen fin a la inflamación e inducen reparación.

A continuación, se describen los pasos de la formación del tejido de granulación y la cicatriz.

Angiogenia

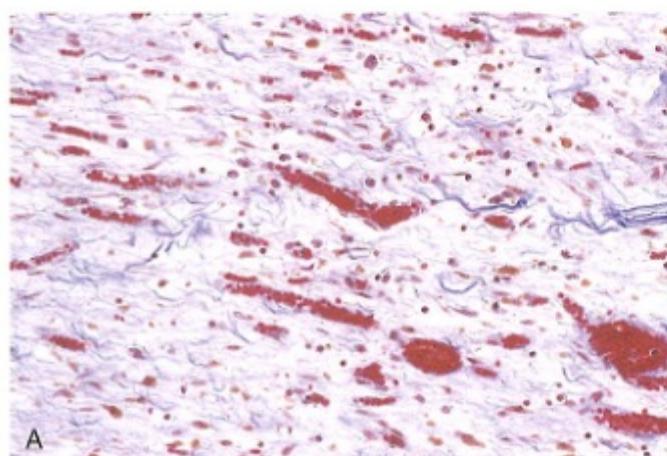
La angiogenia es el proceso de desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes. Es esencial en la cicatrización

en los sitios de lesión, en el desarrollo de circulaciones colaterales en localizaciones de isquemia y en el aumento de tamaño de los tumores, más allá de las limitaciones de su irrigación original. Se ha investigado mucho para conocer los mecanismos que subyacen a la angiogenia, y se están desarrollando tratamientos para incrementar el alcance del proceso (p. ej., con el fin de mejorar el flujo sanguíneo del corazón afectado por ateroesclerosis coronaria) o para inhibirlo (para impedir el crecimiento tumoral o el crecimiento vascular patológico, como en la retinopatía diabética).

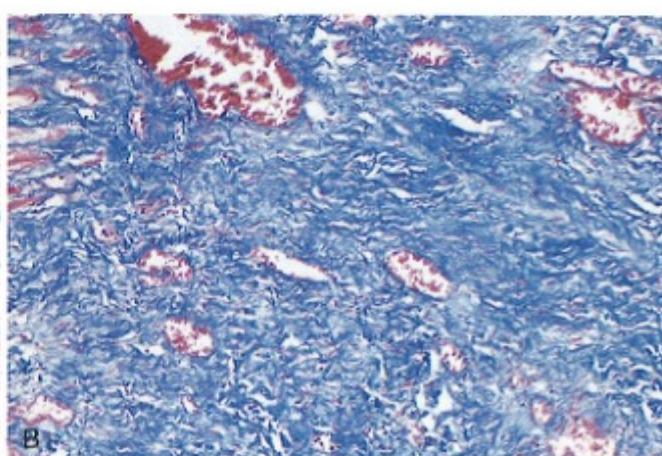
La angiogenia da lugar al brote de nuevos vasos a partir de otros ya existentes y sigue los pasos siguientes (fig. 3.28):

- **Vasodilatación** en respuesta al óxido nítrico y aumento de la permeabilidad inducido por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
- **Separación de los pericitos** de la superficie abluminal y degradación de la membrana basal para permitir la formación de brotes vasculares.
- **Migración de células endoteliales** hacia el área de la lesión tisular.
- **Proliferación de células endoteliales** inmediatamente por detrás del borde anterior («punta») de las células que migran.
- **Remodelación** en tubos capilares.
- **Reclutamiento de células periendoteliales** (pericitos para capilares pequeños y células de músculo liso para vasos mayores) a fin de formar el vaso maduro.
- **Supresión de la proliferación y la migración endotelial**, y depósito de la membrana basal.

Mecanismos de la angiogenia. El proceso de angiogenia afecta a varias vías de señalización, interacciones célula-célula, proteínas de la MEC y enzimas tisulares. Los VEGF, sobre todo el VEGF-A (v. capítulo 1), estimulan la migración y la proliferación de células endoteliales, iniciando el proceso de formación de brotes capilares en la angiogenia. Estos factores favorecen la vasodilatación, estimulando la producción de NO, y contribuyen a la formación de la luz vascular. Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), principalmente FGF-2, estimulan la proliferación de células endoteliales. Asimismo, favorecen la migración de macrófagos y fibroblastos al área dañada y favorecen la migración de células epiteliales para cubrir las heridas epidérmicas. Las angiopoyetinas 1 y 2 (Ang 1 y Ang 2) son factores de crecimiento que participan



A



B

Figura 3.27 A. Tejido de granulación que muestra numerosos vasos sanguíneos, edema y matriz extracelular laxa, con ocasionales células inflamatorias. El colágeno se tiñe de azul en la tinción tricrómica; en esta situación se puede observar una mínima cantidad de colágeno maduro. B. Tinción tricrómica de una cicatriz madura que muestra colágeno denso solo con conductos vasculares dispersos.

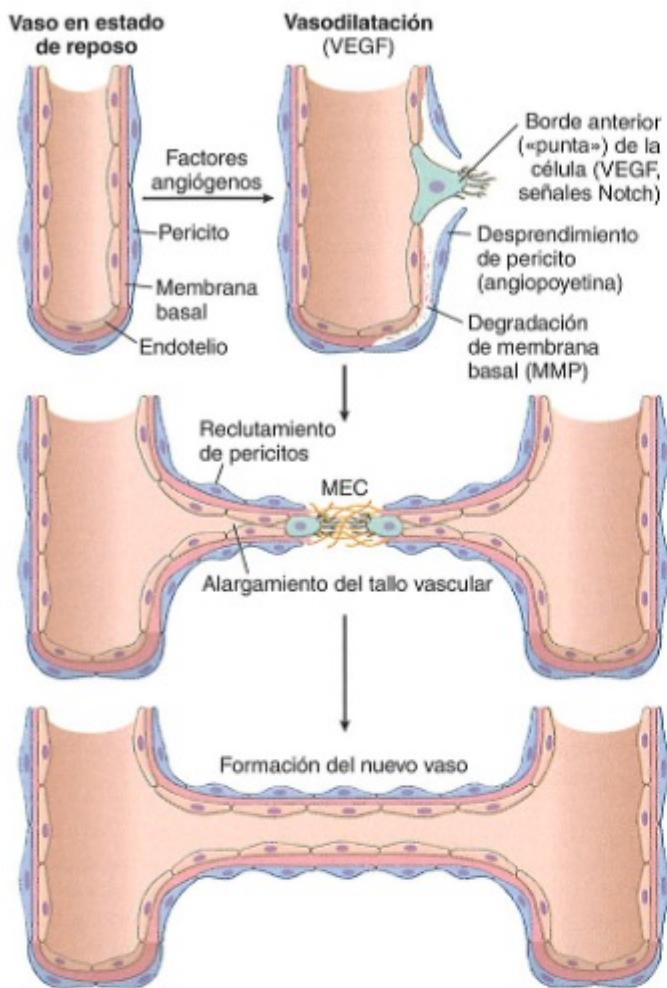


Figura 3.28 Angiogénesis. En la reparación de tejidos, la angiogénesis se produce, sobre todo, mediante brote de nuevos vasos. Se ilustran los pasos del proceso y sus señales más destacadas. Los vasos de nueva formación se unen a otros (no se muestra) para configurar el nuevo lecho vascular. MEC, matriz extracelular; MMP, metaloproteínas de la matriz; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

en la angiogénesis y en la maduración estructural de los nuevos vasos. Los vasos de nueva formación necesitan ser estabilizados mediante pericitos y células de músculo liso y por depósito de tejido conjuntivo. Los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) y TGF- β intervienen, asimismo, en el proceso de estabilización: el PDGF recluta células de músculo liso y el TGF- β inhibe la proliferación y migración endoteliales y potencia la producción de proteínas de MEC.

La vía de transmisión de señales Notch regula la formación de brotes y la ramificación de nuevos vasos, y asegura que estos tienen el espacio adecuado para irrigar el tejido en fase de cicatrización. El VEGF estimula la expresión de ligandos Notch, que se unen al receptor de Notch en las células endoteliales y regulan el patrón de ramificación vascular.

Las proteínas de MEC participan en el proceso de formación de brotes de vasos en la angiogénesis, por medio de interacciones con los receptores de integrinas en las células endoteliales, y aportando la infraestructura para el crecimiento vascular. Las enzimas presentes en la MEC, en especial las metaloproteínas de matriz (MMP), degradan la MEC, a fin de permitir la remodelación y la extensión de los conductos vasculares.

Depósito de tejido conjuntivo

La aposición de tejido conjuntivo se produce en dos fases: migración de fibroblastos al sitio de lesión y proliferación de estos en él y depósito de proteínas de MEC producidas por estas células. Tales procesos son regidos por citocinas y factores de crecimiento producidos a nivel local, entre los que se cuentan PDGF, FGF-2 y TGF- β . Las principales fuentes de estos factores son las células inflamatorias, particularmente los macrófagos activados de forma alternativa (M2), presentes en las localizaciones de lesión y en el tejido de granulación. Los sitios de inflamación son también ricos en mastocitos y, en un medio quimiotáctico apropiado, es posible que haya también linfocitos. Cada una de estas células secreta citocinas y factores de crecimiento que contribuyen a la proliferación y activación de fibroblastos.

El TGF- β es la citocina más importante en la síntesis y depósito de proteínas de tejido conjuntivo. Es producido por la mayoría de las células del tejido de granulación, incluidos los macrófagos activados por la vía alternativa. Las concentraciones de TGF- β en los tejidos no son reguladas principalmente por la transcripción del gen, sino por la activación postranscripcional de TGF- β latente, por la velocidad de secreción de la molécula activa y por moléculas que forman o que interactúan con la MEC, en especial las integrinas y las microfibrillas, que aumentan o disminuyen la actividad del TGF- β . El TGF- β estimula la migración y proliferación de fibroblastos, incrementa la síntesis de colágeno y fibronectina, y atenua la degradación de MEC, por inhibición de metaloproteínasas. El TGF- β no solo está implicado en la formación de cicatriz después de una lesión, sino también en el desarrollo de fibrosis en el pulmón, el hígado y los riñones en respuesta a la inflamación crónica. Asimismo, el TGF- β es una citocina antiinflamatoria, que sirve para limitar y poner fin a las respuestas inflamatorias, inhibiendo la proliferación de linfocitos y la actividad de otros leucocitos.

A medida que la cicatrización progresiva, el número de fibroblastos en proliferación y de nuevos vasos disminuye. Sin embargo, los fibroblastos adquieren de manera progresiva un fenotipo más sintético, por lo que aumenta el depósito de MEC. El depósito de colágeno es especialmente importante para el desarrollo de resistencia en el lugar de la herida en cicatrización. A medida que la cicatriz madura, se registra una progresiva regresión vascular que, con el tiempo, transforma el tejido de granulación, altamente vascularizado, en una cicatriz de color claro, en buena parte avascular. Algunos de los fibroblastos también adquieren rasgos propios de las células de músculo liso, como la presencia de filamentos de actina, y reciben el nombre de *miofibroblastos*. Estas células contribuyen a la contracción de la cicatriz con el tiempo.

Remodelación del tejido conjuntivo

El resultado del proceso de reparación se ve influido por el equilibrio entre síntesis y degradación de las proteínas de la MEC. Después de depositarse, el tejido conjuntivo de la cicatriz continúa siendo modificado y remodelado. La degradación de colágenos y otros componentes de la MEC es llevada a cabo por una familia de metaloproteínas de matriz (MMP), así llamadas debido a que dependen de iones metálicos (p. ej., cinc) para desarrollar su actividad. Las MMP incluyen colagenasas intersticiales (MMP-1, MMP-2 y MMP-3), que descomponen el colágeno fibrilar, gelatinasas, que degradan el colágeno amorfó y la fibronectina, y estromelisin, que degradan diversos constituyentes de la MEC, como proteoglucanos, laminina, fibronectina y colágeno amorfó.

Las MMP son producidas por diversos tipos celulares (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales), y su síntesis y secreción es regulada por factores de crecimiento, citocinas y otros agentes. La actividad de las MMP está estrechamente controlada. Son generadas como precursores inactivos (cimógenos) que deben ser activados, función de la que se encargan las proteasas (p. ej., plasmina), probablemente presentes solo en sitios de lesión. Además, las colagenasas activadas pueden ser rápidamente inhibidas por inhibidores tisulares de las metaloproteínasas (TIMP) específicos, producidos por la mayoría de las células mesenquimatosas. Así pues, durante la formación de la cicatriz, las MMP son activadas a fin de remodelar la MEC depositada y, a continuación, su actividad es interrumpida por los TIMP.

CONCEPTOS CLAVE

REPARACIÓN POR FORMACIÓN DE CICATRIZ

- Los tejidos son reparados mediante sustitución por tejido conjuntivo y formación de cicatriz, si el tejido lesionado no es capaz de proliferar o si su red estructural está dañada y no sirve de soporte para la regeneración.
- Los principales componentes de la reparación con tejido conjuntivo son la angiogénesis, la migración y proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno y la remodelación de tejido conjuntivo.
- La reparación con tejido conjuntivo se inicia con la formación de tejido de granulación y concluye con depósito de tejido fibroso.
- Múltiples factores de crecimiento estimulan la proliferación de tipos celulares implicados en la reparación.
- El TGF- β es un potente agente fibrogénico; el depósito de MEC depende del equilibrio entre agentes fibrogénicos, metaloproteínasas (MMP) que digieren la MEC y TIMP.

- Factores mecánicos, como el aumento de la presión a nivel local o la torsión, hacen a veces que las heridas separen sus bordes, con la consiguiente dehiscencia.
- La cicatrización también se ve afectada por mala perfusión, por enfermedad vascular periférica, ateroesclerosis, diabetes u obstrucción del drenaje venoso (p. ej., en venas varicosas).
- El proceso se ve impedido, en ocasiones, por presencia de *cuerpos extraños*, como fragmentos de acero, vidrio o hueso, al perpetuar la inflamación crónica.
- El tipo y el alcance de la lesión tisular y el carácter del tejido en el que la lesión se produce afectan a su ulterior reparación. La recuperación completa solo se registra en tejidos compuestos por células estables y lábiles. La lesión en tejidos compuestos por células permanentes inevitablemente da lugar a cicatrización y cierta pérdida de función.
- La localización de la lesión también es importante. Por ejemplo, la inflamación desarrollada en espacios tisulares (p. ej., cavidades pleural, peritoneal, sinovial) produce abundantes exudados. La reparación se lleva a cabo, en ocasiones, por digestión del exudado, iniciada por las enzimas proteolíticas de los leucocitos y la reabsorción del exudado licuado. Este proceso se denomina resolución, o remisión, y en él, en ausencia de necrosis celular, la arquitectura tisular normal suele restablecerse. No obstante, en acumulaciones grandes, el tejido de granulación crece en el exudado y, finalmente, se forma una cicatriz fibrosa. Esto se denomina organización.

Ejemplos de reparación de tejidos y fibrosis

Hasta el momento hemos analizado los principios y mecanismos generales de la reparación mediante regeneración y formación de cicatriz. En este epígrafe se describirán dos tipos clínicamente significativos de reparación: la cicatrización de heridas cutáneas y la fibrosis en órganos parenquimatosos lesionados.

Cicatrización de heridas cutáneas

En función de la naturaleza y el tamaño de la herida, se dice que su cicatrización tiene lugar por primera o segunda intención.

Cicatrización por primera intención

Cuando la lesión afecta solo a la capa epitelial, el principal mecanismo de reparación es la regeneración epitelial, también llamada unión primaria o cicatrización por primera intención. Uno de los ejemplos más simples de este tipo de reparación de heridas es la cicatrización de una incisión quirúrgica limpia no infectada aproximada mediante suturas quirúrgicas (fig. 3.29). La incisión causa solamente una solución de continuidad de la membrana basal epitelial y muerte de relativamente pocas células de tejido epitelial y conjuntivo. La reparación consta de los mismos tres procesos interconectados que se han descrito anteriormente: inflamación, proliferación de células epiteliales y de otros tipos, y maduración de la cicatriz de tejido conjuntivo.

- Las heridas inducen una rápida activación de las vías de la coagulación, que determina la formación de un coágulo sanguíneo en la superficie de la lesión (v. capítulo 4). El coágulo sirve para detener la hemorragia y actúa como soporte para las células que migran, las cuales son atraídas por factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas liberados en la zona.
- En un plazo de 24 h se observan neutrófilos en el borde de la incisión, migrando hacia el coágulo de fibrina. Las

Factores que influyen en la reparación tisular

La reparación de tejidos se ve alterada por varios factores, que afectan a la calidad o la idoneidad del proceso reparador. Las variables que modifican la cicatrización pueden ser extrínsecas (p. ej., infección) o intrínsecas, y sistémicas o locales:

- La *infección* es una de las causas clínicamente más importantes de retraso en la cicatrización; prolonga la inflamación y puede incrementar el alcance de la lesión tisular a nivel local.
- La *diabetes* es un trastorno metabólico que afecta a la reparación de tejidos por muchas razones (v. capítulo 24), y es una de las principales causas sistémicas de cicatrización anómala de heridas.
- El *estado nutricional* tiene efectos importantes sobre la reparación. La carencia de proteínas y de vitamina C inhibe la síntesis de colágeno y retrasa la cicatrización.
- Los *glucocorticoides (esteroideos)* tienen efectos antiinflamatorios bien documentados y su administración puede debilitar la cicatriz, por inhibición de la producción de TGF- β y disminución de la fibrosis. No obstante, en algunos casos, estos antiinflamatorios de los glucocorticoides son positivos. Por ejemplo, en las infecciones de córnea, a veces se prescriben estos fármacos (junto con antibióticos) para reducir la probabilidad de opacidad secundaria a la cicatrización.

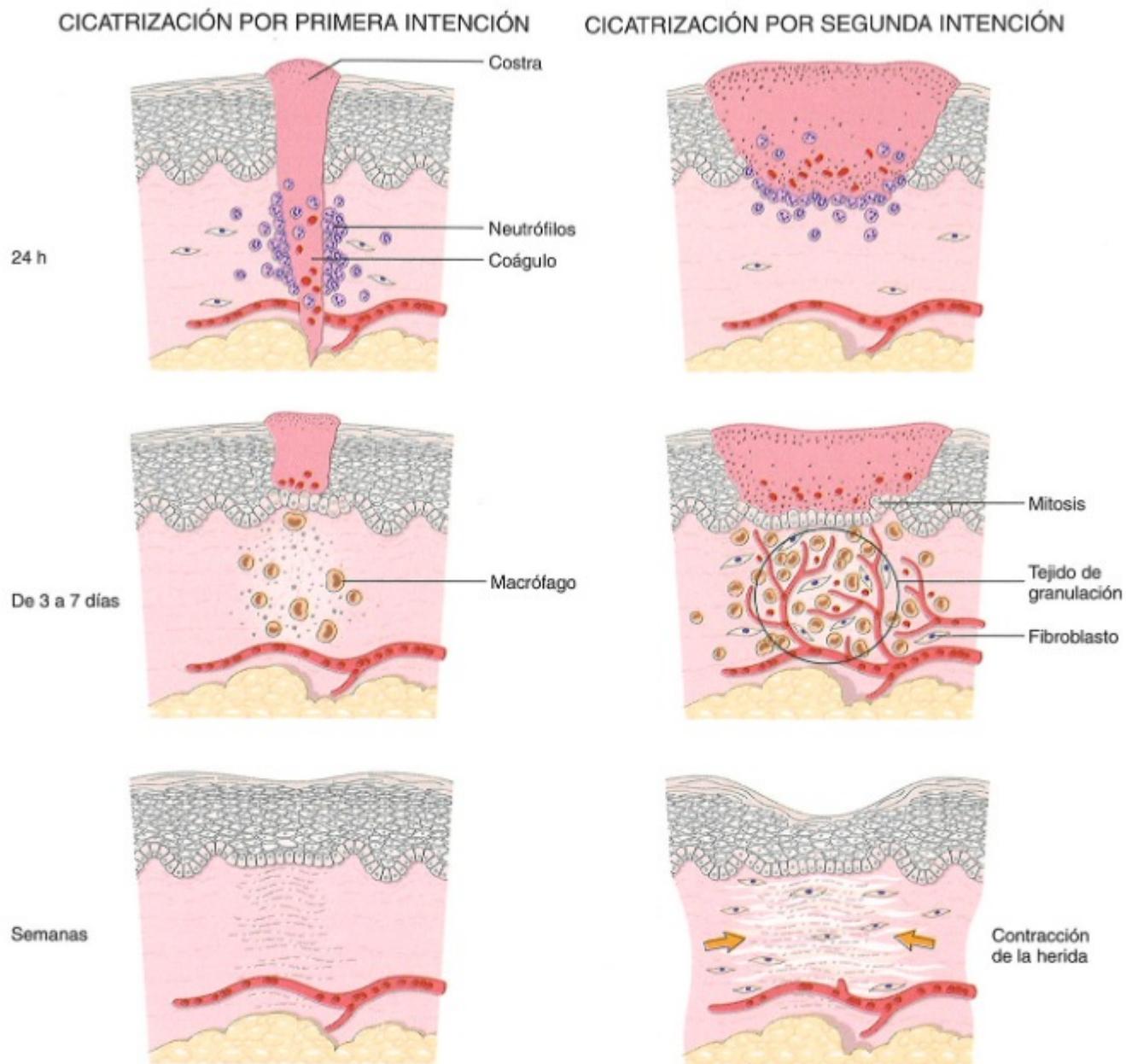


Figura 3.29 Pasos de la cicatrización por primera intención (izquierda) y segunda intención (derecha). En esta última se observan abundante tejido de granulación y notable contracción de la herida.

células basales del borde de la incisión comienzan a mostrar una mayor actividad mitótica. Transcurridas entre 24 y 48 h, las células epiteliales de ambos bordes ya han comenzado a migrar y proliferar a lo largo de la dermis, formando una capa epitelial, delgada pero continua, que cierra la herida.

- En torno al día 3, los neutrófilos han sido reemplazados en buena parte por macrófagos, y el tejido glandular invade progresivamente el espacio de incisión. Los macrófagos eliminan residuos, fibrina y otros materiales extraños, y favorecen la angiogénesis y el depósito de MEC.
- En torno al día 5 después de la lesión, la neovascularización alcanza su máximo, cuando el tejido de granulación llena el espacio de la incisión. Los nuevos vasos son permeables

y permiten el paso de proteínas y líquido plasmático al espacio extravascular. Por tanto, el nuevo tejido de granulación es, a menudo, edematoso. Los fibroblastos migran progresivamente al tejido de granulación, donde proliferan y forman colágeno y MEC.

- Durante la segunda semana, se registra una acumulación continuada de colágeno y proliferación de fibroblastos. El infiltrado leucocítico, el edema y la vascularización aumentada se ven sustancialmente reducidos.
- Hacia el final del primer mes, la cicatriz consta de tejido conjuntivo en buena parte desprovisto de células inflamatorias y cubierto por epidermis básicamente normal. La resistencia a la tracción de la herida aumenta con el tiempo, según se indica más adelante.

Cicatrización por segunda intención

La cicatrización por segunda intención, también llamada unión secundaria, difiere de la cicatrización primaria en varios aspectos.

- En heridas que producen pérdida extensa de tejido, el coágulo de fibrina es mayor y en la zona lesionada hay más exudado y residuos necróticos. La inflamación es más intensa, puesto que, al ser mayor la falta de tejido, es necesario eliminar más volumen de residuos necróticos, exudado y fibrina. En consecuencia, en heridas de gran tamaño, es mayor el potencial de lesión secundaria mediada por inflamación.
- Se forma mucho más tejido de granulación para llenar un espacio más amplio causado por una zona de defecto mayor. En general, un mayor volumen de tejido de granulación conlleva una mayor masa de tejido cicatricial.
- Al principio se forma una matriz provisional que contiene fibrina, plasma, fibronectina y colágeno de tipo III; no obstante, hacia las 2 semanas, esta es reemplazada por otra matriz, compuesta fundamentalmente por colágeno de tipo I. En última instancia, el entramado original de tejido de granulación se convierte en una cicatriz avascular, de color claro. Los anejos cutáneos destruidos en la línea de incisión se pierden de manera permanente. Hacia el final del primer mes, la cicatriz está formada por tejido conjuntivo acelular desprovisto de infiltrado inflamatorio, cubierto de epidermis intacta.
- La contracción de la herida ayuda a cerrar la herida, disminuyendo la separación entre los bordes dérmicos y la superficie de la herida. En consecuencia, se trata de una importante característica en la cicatrización por unión secundaria. La contracción de la herida implica la formación de una red de *miofibroblastos*, que son fibroblastos modificados con propiedades contráctiles. En un plazo de 6 semanas, los defectos cutáneos grandes pueden reducirse hasta un 5 o un 10% de su tamaño original, sobre todo debido a la contracción.

Resistencia de la herida

Las heridas cuidadosamente suturadas tienen en torno a un 70% de la fuerza de la piel normal, en buena parte por la colocación de suturas. La recuperación de la resistencia a la tracción, o tensión de rotura, es debida al incremento de la síntesis de colágeno, superior a su degradación, durante los 2 primeros meses de cicatrización por entrecruzamiento de las fibras de colágeno y aumento del tamaño de las fibras. En general, la resistencia de la herida alcanza el 70-80% de su nivel normal a los 3 meses, aunque no suele mejorar sustancialmente con posterioridad.

Fibrosis de órganos parenquimatosos

El término fibrosis hace referencia al exceso de depósito de colágeno y otros componentes de la MEC en un tejido. Como ya se ha mencionado, los términos cicatriz y fibrosis se emplean indistintamente. Los mecanismos básicos de la fibrosis son los mismos que los de la formación de cicatriz en la piel durante la reparación tisular. La fibrosis a menudo causa disfunción orgánica sustancial e incluso insuficiencia de los órganos afectados.

Entre los trastornos fibróticos se cuentan diversas enfermedades crónicas y debilitantes, como cirrosis hepática, esclerosis sistémica (esclerodermia), patologías fibrosantes de pulmón (fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis y fibrosis pulmonar inducida por fármacos y radiación), nefropatías terminales y pericarditis constrictiva. Estas alteraciones se tratan en los capítulos correspondientes a lo largo del libro. Dado el ingente

deterioro funcional causado por la fibrosis en estas patologías, es notable el interés que suscita el desarrollo de fármacos antifibróticos.

Anomalías en la reparación de tejidos

Las complicaciones de la reparación tisular tienen su origen en anomalías en cualquiera de los componentes básicos del proceso, como formación de cicatriz defectuosa, exceso de formación de componentes reparadores o desarrollo de contracturas.

Defectos en la cicatrización: heridas crónicas

Estos defectos se observan en numerosas situaciones clínicas, por factores locales y sistémicos. A continuación, se describen algunos ejemplos comunes.

- Las *úlceras venosas en las piernas* (fig. 3.30A) se desarrollan con mayor frecuencia en ancianos, como consecuencia de la hipertensión venosa crónica, que puede ser causada por venas varicosas graves o por insuficiencia cardíaca congestiva. Los depósitos de pigmento de hierro (hemosiderina), debidos a lisis de los eritrocitos, son frecuentes y pueden acompañar a la inflamación crónica. Estas úlceras no cicatrizan, por falta de aporte de oxígeno al lugar en el que se desarrollan.
- Las *úlceras arteriales* (fig. 3.30B) se desarrollan en personas con ateroesclerosis de arterias periféricas, en especial asociadas a diabetes. La isquemia produce atrofia y, a continuación, necrosis de la piel y los tejidos subyacentes. Las lesiones suelen ser bastante dolorosas.
- Las *úlceras diabéticas* (fig. 3.30C) afectan a las extremidades inferiores, en particular a los pies. En ellas hay necrosis tisular y falta de cicatrización como consecuencia de la enfermedad vascular causante de isquemia, neuropatía, anomalías metabólicas sistémicas e infecciones secundarias. Desde el punto de vista histológico, estas lesiones se caracterizan por úlceras epiteliales (fig. 3.30E) y extenso tejido de granulación en la dermis subyacente (fig. 3.30F).
- Las *úlceras por presión* (fig. 3.30D) son áreas de úlcera cutánea y necrosis de los tejidos subyacentes, causadas por compresión prolongada de los tejidos contra un hueso, por ejemplo, en ancianos con numerosas enfermedades concomitantes que permanecen encamados. Las lesiones son causadas por presión mecánica e isquemia local.

Cuando una incisión quirúrgica se reabre, interna o externamente, se dice que se ha producido una dehiscencia de la herida. Los factores de riesgo para su aparición incluyen obesidad, desnutrición, infecciones e insuficiencia vascular. En las heridas abdominales puede verse precipitada por vómitos y tos.

Cicatrización excesiva

La formación excesiva de componentes que participan en el proceso de reparación da lugar, a veces, a cicatrices hipertróficas y queloides. La acumulación de cantidades excesivas de colágeno da lugar, a veces, a una cicatriz elevada llamada cicatriz hipertrófica. A menudo crecen con rapidez y contienen abundantes miofibroblastos, aunque tienden a remitir a lo largo de varios meses (fig. 3.31A). Cuando el tejido cicatricial crece más allá de los límites de la herida original y no se contrae, se denomina *queloide* (fig. 3.31B y C). La formación de queloides parece obedecer a predisposición individual y por razones que se desconocen, es más común en afroamericanos. Generalmente, las cicatrices hipertróficas se desarrollan por lesiones térmicas o traumáticas que afectan a capas profundas de la dermis.



Figura 3.30 Heridas crónicas que ilustran defectos en la cicatrización de heridas. A-D. Aspecto externo de las úlceras cutáneas. A. Úlcera venosa en la pierna. B. Úlcera arterial con necrosis tisular más extensa. C. Úlcera diabética. D. Úlcera por presión. E y F. Aspecto histológico de una úlcera diabética. E. Cráter de la úlcera. F. Inflamación crónica y tejido de granulación. (A-D, tomados de Eming SA, Margin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, Sci Transl Med 6:265, 2014.)

La granulación exuberante, otra alteración de la cicatrización, consiste en formación de cantidades excesivas de tejido de granulación, que protruye por encima del nivel de la piel circundante y bloquea la reepitelización (este proceso se ha denominado, no sin cierta inspiración literaria, tejido granulado). El exceso de granulación ha de ser eliminado mediante cauterización o escisión quirúrgica, a fin de permitir el restablecimiento de la continuidad del epitelio. Con escasa frecuencia, las cicatrices incisionales o las lesiones traumáticas van seguidas de proliferación exuberante de fibroblastos y de otros elementos del tejido conjuntivo, que en ocasiones recidivan tras la escisión. Estas neoplasias, llamadas desmoides o fibromatosis agresivas, se sitúan en el límite entre los tumores benignos y los malignos (en cualquier caso, son lesiones de grado bajo).

La contracción del tamaño de una herida es una parte importante del proceso normal de cicatrización. El exceso de contracción da lugar a *contractura* y deforma la herida y los tejidos circundantes. Las contracturas tienden a desarrollarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y en la cara anterior del tórax. Se asocian a quemaduras graves y pueden afectar al movimiento de las articulaciones.

CONCEPTOS CLAVE

CICATRIZACIÓN DE HERIDAS CUTÁNEAS Y ASPECTOS PATOLÓGICOS DE LA REPARACIÓN

- Las principales fases de la cicatrización de heridas cutáneas son la inflamación, la formación de tejido de granulación y la remodelación de la MEC.
- Las heridas cutáneas cicatrizan por unión primaria (primera intención) o unión secundaria (segunda intención). Esta última conlleva mayores grados de extensión de la cicatrización y contracción de la herida.
- La cicatrización de heridas puede verse alterada por numerosos trastornos, particularmente infecciones y diabetes; el tipo, volumen y localización de la lesión son factores importantes que influyen en el proceso de cicatrización.
- El exceso de producción de MEC es una posible causa de formación de queloides en la piel.
- La estimulación persistente de la síntesis de colágeno en las enfermedades inflamatorias crónicas induce fibrosis del tejido, a menudo con pérdida tisular extensa y deterioro funcional.

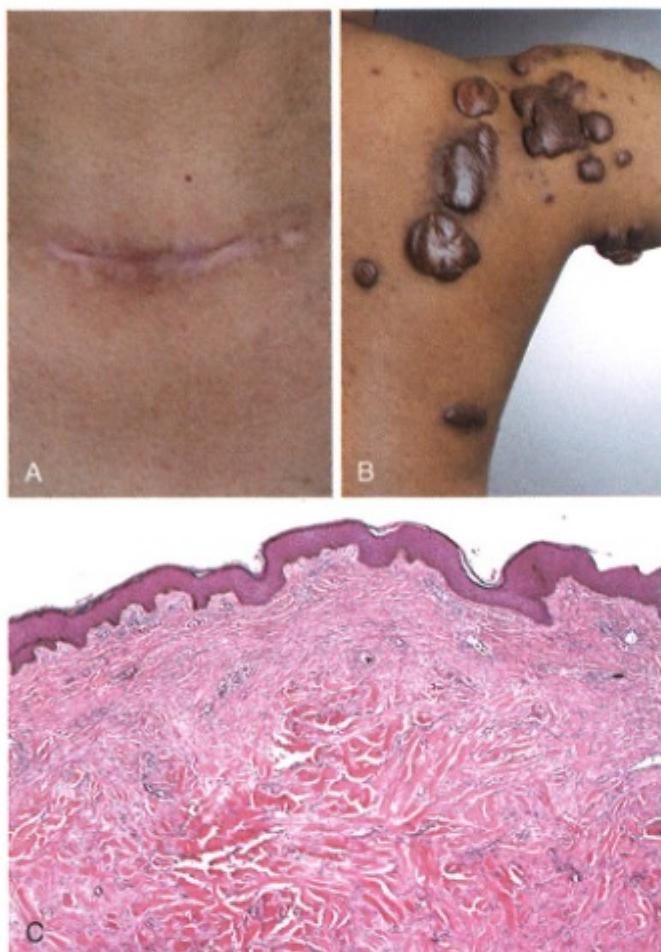


Figura 3.31 Ejemplos clínicos de cicatrización excesiva y depósito de colágeno. A. Cicatriz hipertrófica. B. Queloides. C. Aspecto microscópico de un queloide. Se aprecia depósito de tejido conjuntivo denso en la dermis. (A y B, tomados de Eming SA, Margin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, *Sci Transl Med* 6:265, 2014; C, por cortesía de Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, Wash.)

LECTURAS RECOMENDADAS

Mecanismos generales de la inflamación

Kótas ME, Medzhitov R: Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility, *Cell* 160:816-827, 2015. [Análisis conceptual de la homeostasis fisiológica y del modo en el que puede alterarse, considerando la asociación entre inflamación y muchas de las enfermedades del mundo moderno.]

Rock KL, Latz E, Ontiveros E, et al: The sterile inflammatory response, *Annu Rev Immunol* 28:321-342, 2010. [Excelente comentario sobre cómo el sistema inmunitario reconoce y responde a las células necróticas y otros agentes lesivos no infecciosos.]

Sensores de estímulos inflamatorios

Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, et al: The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation, *Nat Immunol* 18:832-842, 2017. [Revisión global de las enfermedades causadas por mutaciones en las vías relacionadas con el inflamasoma.]

Rathinam VA, Fitzgerald KA: Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions, *Cell* 165:792-800, 2016. [Revisión actualizada de los inflamasomas y sus funciones en la inflamación.]

Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation, *Cell* 140:805, 2010. [Excelente revisión de los receptores de tipo Toll y otras familias de receptores del reconocimiento de patrones y su papel en la defensa del huésped y la inflamación.]

Inflamación aguda: reacciones vasculares

Alitalo K: The lymphatic vasculature in disease, *Nat Med* 17:1371-1380, 2011. [Excelente revisión sobre la biología celular de los vasos linfáticos, sus funciones en las reacciones inmunitarias e inflamatorias y su participación en las enfermedades inflamatorias, neoplásicas y de otros tipos.]

Vestweber D: Relevance of endothelial junctions in leukocyte extravasation and vascular permeability, *Ann N Y Acad Sci* 1257:184-192, 2012. [Una buena revisión de los procesos básicos de la permeabilidad vascular y cómo se regulan las uniones interendoteliales.]

Inflamación aguda: papel de los neutrófilos

Castanheira FVS, Kubes P: Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation, *Blood* 133:2178-2185, 2019. [Análisis de la función de las trampas de neutrófilos extracelulares en la lesión tisular y su resolución.]

Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S: The cell biology of phagocytosis, *Annu Rev Pathol* 7:61-98, 2012. [Comentario moderno sobre los receptores implicados en la fagocitosis, el control molecular del proceso y la biología y funciones de los fagosomas.]

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation, *Nat Rev Immunol* 13:159-175, 2013. [Excelente revisión sobre la generación de neutrófilos, su reclutamiento, las funciones y los destinos y su participación en los distintos tipos de reacciones inflamatorias.]

Kourtzelis I, Mitroulis I, von Renesse J, et al: From leukocyte recruitment to resolution of inflammation: the cardinal role of integrins, *J Leukoc Biol* 102:677-683, 2017. [Análisis de las diversas funciones de las integrinas.]

Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA: The multifaceted functions of neutrophils, *Annu Rev Pathol* 9:181, 2014. [Excelente revisión de la biología de los neutrófilos.]

McEver RP: Selectins: initiators of leukocyte adhesion and signaling at the vascular wall, *Cardiovasc Res* 107:331-339, 2015. [Perspectiva general de las funciones de las selectinas en el reclutamiento de leucocitos.]

Muller WA: Mechanisms of leukocyte transendothelial migration, *Annu Rev Pathol* 6:323, 2011. [Revisión reflexiva sobre los mecanismos mediante los cuales los leucocitos atraviesan el endotelio]

Schmidt S, Moser M, Sperandio M: The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies, *Mol Immunol* 55:49-58, 2013. [Revisión de los mecanismos de reclutamiento de los leucocitos y de las deficiencias en la adhesión de los leucocitos.]

Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A: Neutrophil extracellular traps: the biology of chromatin externalization, *Dev Cell* 44:542-553, 2018. [Revisión de los mecanismos de formación de las trampas extracelulares de neutrófilos.]

Mediadores de la inflamación

Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ: Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication, *Immunity* 46:927-942, 2017. [Revisión reflexiva sobre los mecanismos mediante los cuales los reflejos neurales pueden influir sobre las reacciones inflamatorias.]

Dennis EA, Norris PC: Eicosanoid storm in infection and inflammation, *Nat Rev Immunol* 15:511, 2015. [Revisión de las actividades proinflamatorias y antiinflamatorias de los eicosanoïdes.]

Di Gennaro A, Haeggström JZ: The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease, *Adv Immunol* 116:51-92, 2012. [Revisión exhaustiva sobre la bioquímica de los leucotrienos y sus receptores y los papeles de estos mediadores en diversas enfermedades.]

Griffith JW, Sokol CL, Luster AD: Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity, *Annu Rev Immunol* 32:659-702, 2014. [Perspectiva general de las funciones de las quimiocinas en la defensa del huésped y la inflamación.]

Holers VM: Complement and its receptors: new insights into human disease, *Annu Rev Immunol* 32:433-459, 2015.

Nathan C, Cunningham-Bussel A: Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species, *Nat Rev Immunol* 13:349-361, 2013. [Excelente revisión moderna sobre la producción, catabolismo, dianas y acciones de las especies reactivas del oxígeno y su papel en la inflamación.]

Ricklin D, Lambris JD: Complement in immune and inflammatory disorders, *J Immunol* 190:3831-3839, 2013. [Dos artículos sobre la bioquímica]

mica y la biología del sistema del complemento y el desarrollo de fármacos para modificar la actividad del complemento en la enfermedad.]

Zlotnik A, Yoshie O: The chemokine superfamily revisited, *Immunity* 36:705-716, 2012. [Excelente actualización sobre la clasificación, funciones e importancia clínica de las quimiocinas y sus receptores.]

Inflamación crónica: papel de los macrófagos y otras células

Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF: VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis, *Annu Rev Pathol* 2:251-275, 2007. [Revisión de la familia de factores de crecimiento factor de crecimiento endotelial vascular y su papel en la angiogénesis en el cáncer, la inflamación y diversos cuadros patológicos.]

Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation, *Cell* 140:871-882, 2010. [Comentario sobre los trastornos que pueden producir inflamación crónica.] Sica A, Mantovani A: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas, *J Clin Invest* 122:787-795, 2012. [Excelente revisión de las subpopulaciones de macrófagos, su generación y su papel en la inflamación, las infecciones, el cáncer y los trastornos metabólicos.]

Sepsis

Aziz M, Jacob A, Yang WL, et al: Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis, *J Leukoc Biol* 93:329-342, 2013. [Exhaustiva revisión sobre el papel de las citocinas y otros mediadores en el desarrollo y la resolución del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.]

Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of sepsis, *Annu Rev Pathol* 6:19-48, 2011. [Excelente revisión sobre la patogenia de la sepsis, centrada en las células implicadas, la importancia de la muerte celular, la relación entre inflamación y coagulación, la utilidad de los biomarcadores y los abordajes terapéuticos.]

Reparación de tejidos: regeneración y fibrosis

Duffield JS, Luper M, Thannickal VJ, et al: Host responses in tissue repair and fibrosis, *Annu Rev Pathol* 8:241-276, 2013. [Revisión de los mecanismos celulares de la fibrosis, con especial atención a la función del sistema inmunitario en las reacciones fibróticas a las infecciones crónicas.]

Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, *Sci Transl Med* 6:265r6, 2014. [Moderna revisión de las respuestas del huésped que contribuyen a la reparación de tejidos.]

Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, et al: Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line, *Sci Transl Med* 5:167sr1, 2013. [Excelente revisión sobre los conceptos actuales acerca de la patogenia de la fibrosis, que pone de relieve los papeles de las distintas poblaciones celulares y la matriz extracelular y la posibilidad de trasladar el conocimiento básico al desarrollo de nuevos tratamientos.]

Klingberg F, Hinz B, White ES: The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis, *J Pathol* 229:298-309, 2013. [Excelente revisión de las propiedades de los miofibroblastos y las proteínas de la matriz extracelular y su papel en la reparación tisular y la fibrosis.]

Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al: Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling, *J Pathol* 229:176-185, 2013. [Excelente revisión que compara los subgrupos de macrófagos y el papel de estas células en la resolución de la inflamación y la reparación tisular.]

Murawala P, Tanaka EM, Currie JD: Regeneration: the ultimate example of wound healing, *Semin Cell Dev Biol* 23:954-962, 2012. [Reflexivo comentario sobre el proceso de regeneración en los anfibios y cómo es distinto en los mamíferos.]

Novak ML, Koh TJ: Macrophage phenotypes during tissue repair, *J Leukoc Biol* 93:875-881, 2013. [Revisión de los fenotipos de los macrófagos y cómo cambian durante la inflamación y la reparación tisular, resaltando el concepto de que estos fenotipos son plásticos y dinámicos y pueden no representar estirpes comprometidas.]

Preziosi ME, Monga SP: Update on the mechanisms of liver regeneration, *Semin Liver Dis* 37:141-151, 2017. [Moderno análisis de los mecanismos bioquímicos de la regeneración hepática.]

Wick G, Grundtman C, Mayerl C, et al: The immunology of fibrosis, *Annu Rev Immunol* 31:107-135, 2013. [Excelente revisión del papel del sistema inmunitario en la fibrosis durante la reparación tisular y en las enfermedades crónicas, incluidos los trastornos autoinmunitarios, la ateroesclerosis, los trastornos fibróticos de distintos órganos y el cáncer.]

Wynn TA, Ramalingam TR: Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease, *Nat Med* 18:1028-1040, 2012. [Excelente revisión sobre los mecanismos de la fibrosis tisular y las estrategias terapéuticas frente a la fibrosis que se están desarrollando.]

Wynn TA, Vannella KM: Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis, *Immunity* 44:450-462, 2016. [Excelente revisión de las múltiples funciones de los subgrupos de macrófagos en la inflamación y la reparación.]

