



COLEGIO ODONTOLÓGICO  
COLOMBIANO

N.º de Expediente \_\_\_\_\_

N.º de Expediente M 116 1987 ej. 2

Compra

Canje

Donación

Editorial \_\_\_\_\_

Solicitado por \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Precio \_\_\_\_\_

M  
116  
1987  
ej.2

Bogotá, mayo de 1.987

Doctora

Marisol Franco

Decana Facultad de Odontología

Colegio Odontológico Colombiano

Bogotá

Respetada Doctora

Por medio de la presente, sometemos a su consideración el presente Proyecto de Grado titulado "INMUNOPATOLOGIA DEL PROCESO INFLAMATORIO" con el cual, esperamos llenar los requisitos para optar al título de Odontólogos.

Sin otro particular, nos suscribimos de usted,

Cordialmente

  
Amit Mikler

  
Luis Gabriel Hernandez R.

Solo mis Padres saben cuanto he querido llegar a este momento. Solo mis Padres saben los Pormenores Para llegar a mi grado. A ellos mis mas sinceros agradecimientos y a ellos dedico esta tesis.

Gracias a toda mi familia que siempre me apoyo.

Hmit Mikler Lerner.

Cuando la adversidad de la vida se hace realidad, es el momento justo en que la conciencia se hace viva; mi ser dedica este trabajo a mi madre y a mi hermana quienes conforman la esencia de mi vida.

Luis Gabriel Hernandez R.

REPUBLICA DE COLOMBIA

COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INMUNOPATOLOGÍA DEL PROCESO INFLAMATORIO

AMIT MIKLER

LUIS GABRIEL HERNANDEZ R.

BOGOTÁ, MAYO DE 1.987

	Pag.
INDICE.	
INTRODUCCION.	
I. INFLAMACION.	11
A. Definicion.	11
B. Evolucion e Historia.	14
C. Aspectos Generales	20
1. Triple Reaccion de Lewis	20
2. Signos Cardinales de la Inflamacion	21
3. Tipos de Inflamacion	23
a. Clasificacion segun la Duracion	24
b. Clasificacion segun el Caracter del Exudado	29
II. PATOLOGIA DEL PROCESO SEGUN SUS CAMBIOS VASCULARES Y CELULARES	32
A. Cambios Vasculares o de la Hemodinamia	38
B. Cambios de la Permeabilidad	40
C. Fenomenos Leucocitarios.	42
1. Marginacion y Pavimentacion	43
2. Migracion	46
3. Quimiotaxis	49
4. Conglomeracion	57
5. Fagocitosis	58

a.	Fase de Adhesion de los Fagocitos.	63
b.	Fase de Ingestion y Degranulacion	64
c.	Principales Procesos de Destruccion de las Particulas incluidas en la Vacuola Fagocita	65
6.	Defectos en la Funcion de los Leucocitos	69
a.	Neutropenia	69
b.	Alteraciones en la Migracion y la Quimiotaxis	70
c.	Deficiencias de los Factores Quimiotacticos	72
7.	Alteraciones de la Fagocitosis	73
a.	Deficiencias en las Opsoninas	73
b.	Englobamiento defectuoso	74
c.	Alteracion en la Degranulacion	74
8.	Alteraciones en los Mecanismos Microbicidas	74
a.	Alteracion en la Produccion de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	75
b.	Deficiencia de Mieloperoxidasa	77
III.	MEDIADORES QUIMICOS DEL PROCESO INFLAMATORIO	78
A.	Factores Plasmaticos	80
1.	Sistema de las Kininas	80
2.	Sistema del Complemento	82
3.	Sistema de la Coagulacion	89
4.	Interrelacion entre el Sistema de las Kininas el Sistema del Complemento, y el sistema de la Coagulacion	90
5.	Edema Angioneurotico Hereditario	92
B.	Factores Tisulares	93

1. Aminas Vasoactivas	94
2. Acidos Lipidicos	95
a. Sustancia de Reaccion Lenta Anafilactica (SRS-A)	77
b. Prostaglandinas	101
3. Componentes Lisosomales	104
a. Proteinas Cationicas	104
b. Proteasas Acidas	105
c. Proteasas Neutras	105
4. Productos Linfocitarios	111
5. Otros Mediadores Quimicos Derivados de los Tejidos	113
IV. MANIFESTACIONES SISTEMICAS DE LA INFLAMACION	117
V. RESULTADOS DE LA INFLAMACION	128
A. Regeneracion	129
1. Celulas Labiles	130
2. Celulas Estables	133
3. Celulas Permanentes	135
a. Regeneracion de Nervios Perifericos	135
b. Regeneracion de Musculo	136
B. Reparacion	138
1. Cicatrizacion Por Primera Intencion (Union Primaria)	138
2. Cicatrizacion Por Segunda Intencion (Union Secundaria)	143
3. Factores Que Modifican la Calidad de la	

Respuesta Inflamatoria y de Reparacion	148
a. Factores Generales	148
1) Nutricion	148
2) Trastornos Hematologicos	149
3) Edad	150
4) Inmunidad	150
5) Hormonas	151
6) Diabetes Sacarina	151
b. Factores Locales	152
1) Suficiencia de Riego Sanguineo	152
2) Cuerpos Extranos	152
3) Coaptacion de los Bordes de la Herida	153
4) Tejido donde ha Ocurrido la Lesion	153
VI. PROCESOS TERAPEUTICOS EN INFLAMACION	155
A. Antiflogisticos	155
1. Antiinflamatorios No Esteroides	155
a. Historia de los Salicilatos	156
b. Farmacocinetica y Farmacodinamia	158
c. Reacciones Adversas	160
d. Otros Antiinflamatorios No Esteroides	162
1) Derivados Pirazolados	162
2) Derivados del Paraaminofenol	163
3) Indometacina	163
4) Derivados del Acido Propionico	164
e. Presentaciones Comerciales	165
2. Antiinflamatorios Esteroides	167

a. Generalidades	167
b. Farmacocinetica y Farmacodinamia	168
c. Efectos adversos	170
d. Usos Odontologicos	171
e. Presentaciones Comerciales	172
B. Terapia en Traumatologia y Cirugia	175
VII. CONCLUSIONES	189
VIII. BIBLIOGRAFIA	195

## INTRODUCCION

El tratamiento integral de un Paciente en cualquiera de sus campos siempre ha sido el ideal de cualquier Profesional de la salud. Nosotros como Profesionales que somos, dentro de un campo tan restringido y a la vez, tan amplio, como es el de la salud estomatológica, hemos querido mostrar una de tantas interacciones que tenemos con el resto de la salud general de las Personas.

La Inflamación, Proceso que desglosaremos a continuación, es uno de los mas complejos, mas esenciales y a la vez, mas interesantes temas de la Medicina General (incorporándonos dentro de ella). La Inflamación y su secuela de Perturbación de la función constituyen uno de los Problemas mas frecuentes en el consultorio odontológico.

En realidad, y recordaremos esto varias veces dentro de este Proyecto de grado, la Inflamación es una REACCION DE DEFENSA del organismo contra distintos tipos de agresiones. Se trata por lo

tanto, de un Proceso imprescindible Para el organismo al ser injuriado.

Hacemos especial énfasis en este tópico, Porque directamente relacionado con esta reacción defensiva de la Inflamación, está el dilema Presentado entre varios Profesionales con respecto al uso de hielo como agente "antiinflamatorio" Post-quirúrgico (Principalmente).

Es deber nuestro el explicar que, fisiológica y Patológicamente, lo menos adecuado Para Prescribir como tratamiento Post-quirúrgico es la terapia de frío (hielo), Pues esta Produce una vasoconstricción que implica, una disminución en el flujo sanguíneo y Por consiguiente, un retardo en la velocidad y calidad de la reparación (Proceso directamente ligado con la Inflamación y que explicaremos en el desarrollo de esta tesis).

Este argumento respaldado, apoyado y Justificado Por nuestro director de tesis, Dr. Alberto Martínez V. se contraPone con algunas teorías de algunos cirujanos y clínicos que afirman, que la sintomatología (como Principal factor) del Paciente, disminuye más rápidamente lo cual el Paciente agradece y aprecia. No queremos decir, que los clínicos, y/o cirujanos no acepten las razones fisiológicas, Pues estos también las entienden, y es Por eso, que le aclaran a sus Pacientes que el hielo debe aplicarse en forma extraoral, intermitente y únicamente el día de la cirugía.

Creemos, que al leer usted esta tesis, tendrá el suficiente material y variedad de conceptos para entender el maravilloso mundo de cambios vasculares, químicos, celulares y demás que implica la inflamación y decidir su propio concepto.

Desde que nosotros, Luis Gabriel Hernández y Amit Mikler, solicitamos autorización de realizar una tesis en conjunto, y con un tema no propiamente odontológico, quisimos enfatizar nuestro papel de odontólogos como profesionales integrales y no únicamente, como profesionales "de dientes" (dentistas), idea que nos han recalcado desde el inicio de nuestro estudio profesional en la facultad y que hoy se hace fáctico al ver que todo el bagaje de material que hemos recibido lo llevamos a una realidad existente.

Esperamos que este trabajo pueda ser utilizado, tanto por estudiantes como por profesionales, ya que son pocos los textos especializados en este tema.

Agradecemos al Dr. Jairo Forero M. por permitirnos desarrollar este proyecto y al Dr. Gilberto Martínez V. por su colaboración en la asesoría y diligenciamiento de este trabajo cuyo único objetivo, es la apertura de nuevos horizontes a quienes de una u otra forma, quieran introyectarse dentro del mundo de LA INFLAMACION.

INMUNOPATOLOGIA DEL PROCESO INFLAMATORIO

## I. INFLAMACION

### A. Definición

No es objeto de este trabajo refutar o rechazar cualquier concepto; ya dado o suficientemente explicado acerca de lo que es la inflamación, ni tampoco dogmatizar con respecto a una nueva definición sino más bien, de acuerdo a nuestros conocimientos y teniendo muy en cuenta los Parámetros definitorios conocidos, condensar un concepto Particular concerniente a este apasionante tema. Para su efecto extractamos cinco descripciones de autores muy conocidos para luego concluir en una idea final.

William Rojas en su libro INMUNOLOGIA define la inflamación como uno de los mecanismos de defensa que permite la entrada de los diferentes Procesos para combatir la agresividad del invasor; relacionándolo con otros factores tales como: factores innatos (inmunidad natural), fagocitosis, sistema de inmunidad específica y los sistemas complementarios y amplificadores (Complemento, ProPéridín e Interferón). Aclara el doctor Rojas, que este mecanismo es importante porque es por medio del cual se produce la vasodilatación local en el punto de agresión; lo cual, asegura el arribo de factores plasmáticos que intervienen en la defensa de este organismo, a la vez que facilita la llegada de un mayor número de células leucocitarias.

Fisiológicamente, Arthur Guyton en su FISIOLOGIA MEDICA explica la inflamación como el complejo de cambios tisulares que se produce en respuesta a una ofensa. Cuando ocurre lesión en los tejidos, causada por bacterias, traumatismos, productos químicos, calor o cualquier otro fenómeno; las células lesionadas liberan la Histamina (mediador inflamatorio) que pasa a los líquidos vecinos, esto aumenta el riego sanguíneo local y también la permeabilidad capilar permitiendo escape hacia los tejidos de grandes cantidades de líquido y proteínas incluyendo Fibrinógeno. El resultado es un edema extracelular local.

Desde el punto de vista Patológico, traemos los conceptos de tres autores: el doctor Alberto Martínez V., el doctor Stanley Robbins y el doctor J. R. Anderson.

El doctor Martínez define la FLOGOSIS como un modo de reacción del organismo vivo frente a lesiones subletales, mediante cambios vasculares, celulares y humorales del tejido conjuntivo vecino a las zonas lesionadas para eliminar la noxa y reparar el daño celular. Entendiéndose la inflamación como un proceso defensivo ligado a la inmunidad, en la cual, sus consecuencias pueden, en ciertos casos, ser nocivas; por lo que la acción terapéutica de elección, tiene que dirigirse a disminuir la intensidad del proceso.

A su vez el doctor Robbins en su libro PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL define inflamación como la respuesta de la economía a daño tisular que entraña reacciones nerviosas, vasculares, humorales y celulares dentro del sitio lesionado.

Esta respuesta sirve para destruir, diluir o tabicar el agente lesivo y las células que haya podido destruir.

El doctor Anderson en su texto PATOLOGIA toma inicialmente la inflamación como una serie de cambios que tienen lugar en los tejidos vivos tras la lesión de los mismos, aclarando que, la lesión puede deberse a: agentes físicos, una amplia variedad de agentes químicos, una replicación intracelular de virus, una reacción de hipersensibilidad o una necrosis tisular la cual da lugar a fenómenos inflamatorios en los tejidos vecinos. Finalmente aclara, que cuando una agresión adecuada como el calor excesivo, es aplicada a un tejido vivo, se desarrolla una reacción inflamatoria aguda, la cual define como: "la insurgitación de los pequeños vasos vecinos a la agresión, cambios en el flujo sanguíneo, salida de fluido rico en proteínas y leucocitos desde los vasos insurgitados a los espacios tisulares".

Analizando estos conceptos, podemos concluir que la

inflamación no es un Proceso individual sino por el contrario, un conjunto de modificaciones en la fisiología que involucran fenómenos del tipo de la vasodilatación, de los Procesos inmunológicos, de los Procesos de reparación, de las defensas celulares y de los diferentes agentes externos, entre otros.

No obstante las definiciones anteriores ser íntegramente explícitas, e insistiendo en un concepto muy particular, hemos querido entender la inflamación como: "UN MECANISMO NATURAL DE DEFENSA QUE INCLUYE UN COMPLEJO PROCESO DE CAMBIOS TISULARES Y VASCULARES RELACIONADOS CON EL SITIO DE LA LESION Y CON LOS AGENTES CAUSALES, QUE INDUCE A SU VEZ UN PROCESO DE REPARACION, RAZON POR LA CUAL NO SE DEBE TRATAR DE DETENER; SINO EN CASO NECESARIO, CONTROLARLO TERAPEUTICAMENTE".

#### B. Evolución e historia

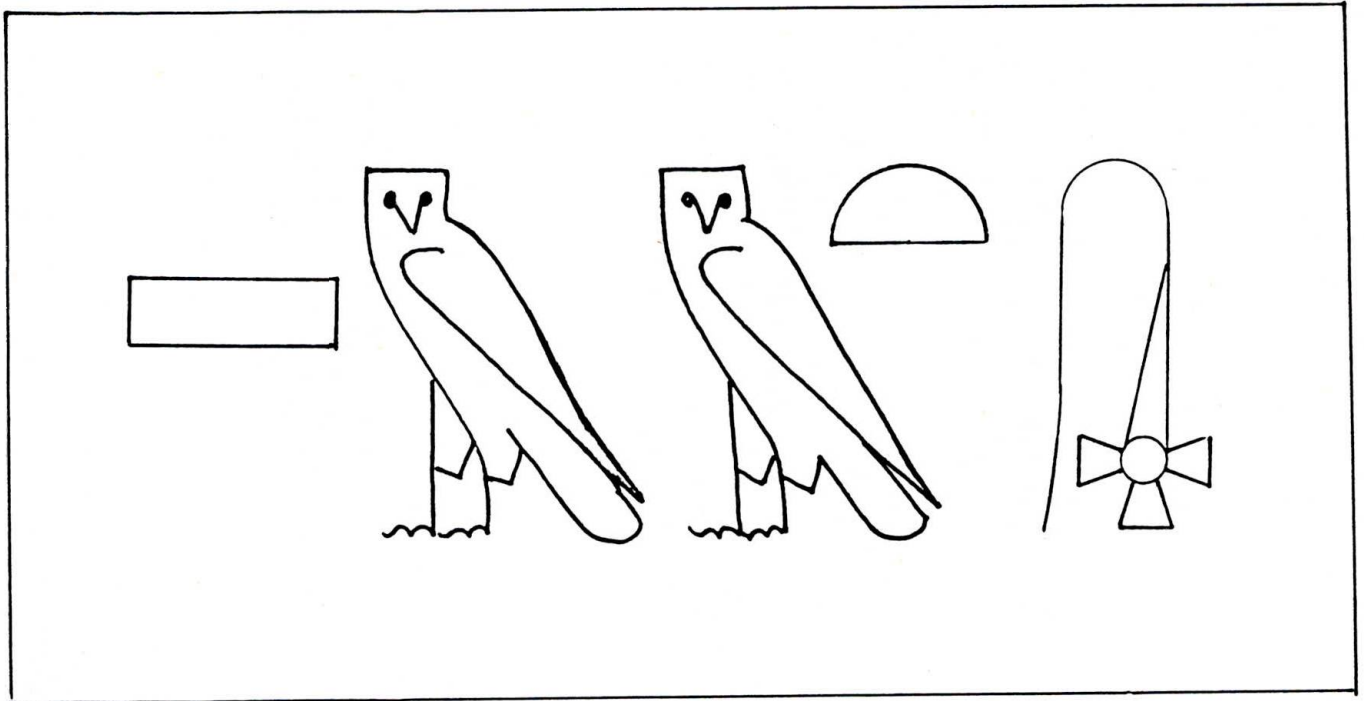
Es de carácter obligatorio para nosotros ubicar histórica y evolutivamente, el Proceso de desarrollo de la inflamación. La inflamación como tal, es reconocida desde los mismos comienzos de la medicina y siempre ha estado en relación directa con la historia de la infección; junto con la cual en esencia se han constituido en alteraciones importantes para y en el cuerpo humano.

Infección no es lo mismo que inflamación ya que infección

significa invasión tisular Por virus, bacterias u hongos; conllevando dentro de su desarrollo Patológico un Proceso inflamatorio; Pero como veremos más adelante, la inflamación no tiene como etiología exclusiva una infección.

Una Palabra muy antigua y Presumiblemente entendida como inflamación es la que aparece en los Papiros de Smith y que se lee SHEMEMET (fig.1). Su aparición en estos Pergaminos data del año 1650 a.C. derivados a su vez, de un original que tenía mil años de antigüedad. Básicamente, es un jeroglífico cuyos espacios vacíos se rellenan Para un mejor entendimiento, con una "E"; el último signo hacia la derecha no se lee, es denominado "determinativo" y su Propósito en aquellos tiempos era dar una idea General de la Palabra que le Precedía. En nuestro caso, el determinativo significa una brasa flameante, la cual, nos dá una idea de algo caliente. Existen dudas en cuanto a si lo egipcios manejaron alguna Palabra similar a inflamación en el Papiro de Smith SHEMEMET se usa en conexión, al Parecer, con heridas infectadas.

En la medicina Griega, en los tiempos de Hipócrates, la inflamación fue llamada "flemón" significando algo que se está quemando. En la antigüedad, un ejemplo típico de inflamación era una herida infectada; Por razones obvias, la mayoría de las heridas se infectaban y solo sanaban después



sh - m - m - t



de un Período de supuración. Este hecho confundió a los investigadores de la época, ya que ellos Presumían que la supuración era necesaria Para que la herida cicatrizara. Estas Presunciones les llevaron a concluir, erróneamente, que: Primero la herida debía supurar bastante, y segundo como el Pus se originaba aparentemente de una enfermedad de la sangre, Pues la mejor manera de curarla era eliminar la mayor cantidad de sangre posible; la razón en apariencia Parecía bastante lógica y Por esto la idea duró cerca de cuatro mil años.

En la actualidad es bastante obvio el Porque estas dos conclusiones antiguas son completamente equívocas, ya que la defensa del cuerpo se encuentra cimentada en la sangre y de ello depende el buen desarrollo y culminación de un Proceso curativo. No obstante, los Griegos basados en su lógica, Postulaban hipótesis absurdas amparadas en situaciones clínicas sin una comprobación científica.

La Práctica romana colaboró muy Poco con la medicina Griega a Pesar de los magníficos centros hospitalarios militares que existían en la antigua Roma, aunque fue un escritor romano, Cornelius Celsus, quien brindó una definición clínica de inflamación tan Precisa que a través de los tiempos ha sido casi imposible de mejorar.

Dicha definición famosa, se encuentra en una enciclopedia que cubre una variedad de tópicos desde la guerra hasta los conceptos elementales de la agricultura; y reza en esencia, como una entidad cuyos mayores signos son: el rubor, el tumor, el calor y el dolor (los actuales signos cardinales de la inflamación).

En 1793, John Hunter, un cirujano inglés, escribió un tratado sobre la sangre, la inflamación y las heridas con arma de fuego; en el cual sostenía que la inflamación no era una enfermedad sino una reacción saludable. Esta apreciación fue el paso definitivo para el correcto entendimiento de la naturaleza de la reacción. La aparición del microscopio poco apartó a los estudios de la inflamación ya que, a pesar de ser inventado a principios de 1600, no fue sistemáticamente aplicado a las investigaciones médicas sino hasta 1800. Rudolf Virchow, el fundador de la Patología celular moderna, contribuyó sorprendentemente poco al entendimiento de la inflamación.

Julius Cohnheim, escribió en 1867 las Primeras claves respecto a la inflamación. En esos días, no existían micrótomos eficientes ni se usaba Parafina o colorantes para estudiar las muestras. Cohnheim como muchos otros, estudiaba al natural membranas delgadas, como el mesenterio y lengua de

rana; siendo básicamente el tejido mesentérico el que le dio su idea clave respecto a la inflamación. A medida que el mesenterio se irritaba debajo del microscopio por simple exposición al medio ambiente, Cohnheim notó una serie de cambios en los vasos sanguíneos; observando primero, una dilatación de las arteriolas y una aceleración del fluido sanguíneo; minutos más tarde el flujo se redujo por debajo de lo normal y se observó una alineación leucocitaria en la pared de las vénulas, los leucocitos parecían "pegados" al endotelio.

Sorprendentemente, algunos de los leucocitos atravesaron la pared endotelial y llegaron al espacio extravascular (diapédesis actualmente); en algunas de las vénulas el flujo paraba completamente y los eritrocitos se aprisionaban como si el plasma hubiera desaparecido.

Quince años después de sus primeras observaciones, Cohnheim publicó sus hallazgos añadiendo que el plasma había escapado debido a la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Todos estos cambios, dijo, se pueden explicar con respecto a los cuatro signos enunciados por Celsus: La vasodilatación puede relacionarse con el rubor, el incremento del flujo a su vez puede relacionarse con el calor, la exudación del líquido con el tumor y a pesar de que la rana no podía hablar, el dolor podía ser asumido o entendido. Los estudios posteriores de

Patología en su mayoría alemanes, mencionaban la inflamación y los descubrimientos concernientes a ella de una manera muy general; y fue en 1882 cuando se dió a conocer un quinto signo sobreañadido a los cuatro hasta el momento conocidos; dicho signo era la Pérdida de la función significando que, si un órgano estaba inflamado no cumplía una función regular; sin embargo esto no se consideró importante y por algunos años no se tubo en cuenta; al cabo del tiempo, el Germano Hombach atribuyó a Galeno este hallazgo. Galeno, un médico romano, fue el mayor escritor de medicina general de la historia, su trabajo se compendió en 22 volúmenes y enuncia la inflamación como una entidad clínica importante sin añadir mayores detalles a lo escrito por Celsus.

Retornando a Cohnheim, aunque el había descrito la migración de las células sanguíneas de la línea blanca, no conocía el por qué se presentaba este fenómeno. Fue un biólogo ruso, Elie Metchnikoff, quien descubrió parte de la explicación. Trabajando en Sicilia en donde era refugiado político, descubrió que había células capaces de engolfar material extraño incluyendo bacterias; llamó a este proceso FAGOCITOSIS, "ingestión de células" con base en lo cual, concluyó que el propósito de la inflamación era perfectamente obvio, traer fagocitos a la zona herida con el ánimo de engolfar las sustancias extrañas o, en su defecto, las

bacterias.

El mejor desempeño de Metchnikoff en la investigación apareció en 1882 simultáneamente con el descubrimiento de los anticuerpos y las "antitoxinas". Así, otra faceta de la inflamación pudo entenderse. El incremento de la permeabilidad vascular permitía que los anticuerpos pasaran rápidamente hacia la zona afectada para participar en la defensa local.

Desde entonces, procesos inmunológicos han sido interrelacionados con la biología de la inflamación. Estos procesos y los mecanismos celulares de incremento de la permeabilidad, como también la fagocitosis, se han explicado mucho mejor recientemente, con la aparición del microscopio electrónico.

### C. Aspectos Generales

#### 1. Triple Reacción de Lewis.

Entender el desarrollo del proceso inflamatorio requiere en primera instancia reconocer las reacciones iniciales y más características que se suceden dentro de él y vistas pioneramente, por Lewis en la llamada triple reacción.

El realizó un experimento muy simple que constituyó el punto de partida del estudio de los mediadores químicos y contribuyó a explicar los fenómenos vasculares de la inflamación. La llamada triple reacción de Lewis consiste

en la aparición de enrojecimientos, tumefacción y calor originada, inicial y experimentalmente, por el frote del antebrazo con un instrumento romo. Lewis observó que minuto y medio después de la estimulación aparecía en la zona de fricción una línea roja oscura, rodeada por un halo rojo brillante. A los tres minutos más o menos se producía una elevación pálida central, y cuarenta minutos más tarde permanecía el halo y se notaba mucho más la tumefacción. Esto evidenció la presencia de cambios vasculares y corroboró la presencia de sustancias químicas que coadyuvan a que estos aparezcan.

La línea central oscura se debía a dilatación de vénulas y capilares, el halo rojo brillante a dilatación arteriolar por reflejo axónico, la elevación o pápula central era causada por el edema local y este a su vez, debido a la hiperpermeabilidad vascular, causada también por la liberación de sustancias vasoactivas. No obstante la evidencia de participación nerviosa en la triple respuesta, debe decirse que el papel del sistema nervioso en el proceso inflamatorio no es decisivo; puede producirse inflamación en áreas desnervadas pero la respuesta difiere de la normal, es menos intensa y en esos casos se dificulta la cicatrización.

## 2. Signos Cardinales de la Inflamación.

Los signos clínicos locales y característicos de la

inflamación, conocidos clásicamente como SIGNOS CARDINALES son: RUBOR, TUMEFACCIÓN O TUMOR, CALOR DOLOR y Por último DISMINUCIÓN O PERDIDA DE LA FUNCIÓN; Pudiera añadirse la aparición Potencial de Pus en cualquier lesión sin ser obligatoriamente un signo cardinal.

El rubor resulta de la dilatación de la microcirculación y Por tanto de un aumento de flujo sanguíneo en la región afectada.

La tumefacción es Producida Principalmente Por el escape de líquido que contiene Proteínas Plasmáticas y a su vez, salida de células sanguíneas hacia los tejidos Perivasculares (exudación). El calor se debe también a la hiperemia o congestión activa Producida Por la vasodilatación y el aumento de flujo de irrigación de la zona, esta es Perceptible en Piel y mucosas dada la diferencia con el ambiente y los tejidos vecinos, sin embargo, no es Perceptible en vísceras inflamadas (Martinez V.). El origen del dolor tiene relación con Procesos físicos y químicos así: La Presión ejercida Por el exudado sobre las terminaciones nerviosas Produce el fenómeno doloroso y Por otra Parte, la irritación nerviosa directa causada Por la liberación de los mediadores químicos como la Bradikina y la Serotonina. Por último, la disminución o Pérdida de la función se encuentra en un

nivel más simplista, pues el intento de evitar el dolor provocado por el movimiento, obliga a que cese la función motora; dado que el proceso facilita los procesos reparativos y no debe interrumpirse en la mayoría de las inflamaciones.

El Pus anteriormente mencionado, es exudado inflamatorio rico en proteínas que posee leucocitos viables, además de restos celulares que provienen de leucocitos inmigrantes y células parenquimatosas originales que han experimentado necrosis. Es nuestro deber el insistir sobre el hecho de que el Pus no es signo clínico característico del proceso inflamatorio por lo tanto:

"LA INFLAMACION NO ESTA OBLIGATORIAMENTE ACOMPAÑADA DE MATERIAL PURULENTO".

### 3. Tipos de Inflamación:

En el desarrollo de un análisis completo del proceso inflamatorio, es de gran importancia explicar en detalle las diferentes formas como puede aparecer o manifestarse el fenómeno inflamación. Obviamente, nunca un proceso tan complejo como este, podrá limitarse a sus características propias, ya que a su vez, está influenciado por diversos factores tales como su etiología, el ambiente donde se desarrolla, etc.

Uno de los Principales Parámetros de clasificación es el tiempo, quiere decir esto en términos generales, si el Proceso es agudo crónico.

Clasificación según la duración. Inflamación Aguda e Inflamación Crónica

Teniendo en cuenta los factores exudativo y Proliferativo, se diferencian dos formas correspondientes de inflamación es muchas veces segunda fase del Proceso al no curar la forma aguda.

En la inflamación serosa, el exudado apenas contiene unas pocas células, representando casi siempre, una forma de tránsito a otros tipos; en las superficies libres, por ejemplo, las serosas, el líquido se vierte ampliamente en las correspondientes cavidades, en los Parénquimas, puede disociar notablemente las estructuras siendo bien típica la imagen microscópica del hígado con los capilares sanguíneos muy separados de las trabéculas hepáticas, en la tan importante hepatitis serosa. El otro factor trascendente de la inflamación serosa estriba en que la presencia prolongada del exudado incita a la formación de fibras colágenas sin desarrollo previo de un tejido de granulación, resultado de ello, la aparición esclerosis orgánicas. En las formas de tránsito a la inflamación

fibrinosa y, cuando se afectan varias membranas serosas en especiales circunstancias de sensibilidad, se observa el cuadro de la Poliserotosis tan característica en las "Enfermedades Reumáticas".

En la Inflamación Fibrosa, el exudado contiene grandes cantidades de fibrinógeno que se transforma en fibrina, las formas más típicas de este tipo de inflamación se observa en las membranas serosas con aparición de ellas mismas en procesos de los órganos subyacentes; también, esta inflamación se desarrolla en las mucosas, siendo la Difteria el ejemplo más importante y más característico al igual que la Pneumonia Fibrosa.

En la Inflamación Purulenta predominan granulocitos neutrófilos en el exudado para formar el Pus, ya sea en el seno de los tejidos o en las superficies serosas o mucosas. Los granulocitos cargados de "gotitas" de grasa, quedan convertidos en flocitos. Las infiltraciones leucocitarias difusas (flemones), se desarrollan preferentemente a lo largo del tejido conjuntivo laxo bien en las zonas donde el propio edema hace más fácil la expansión de leucocitos. En el absceso, la infiltración es mucho más localizada sobreviniendo necrosis tisular por la acción conjunta de los gérmenes, el profundo trastorno

circulatorio y la acción Proteolítica de las enzimas Procedentes de los leucocitos destruidos.

En la Inflamación Hemorrágica Predomina la Presencia de glóbulos rojos, aunque es Precisa la de los demás elementos del exudado Pues de lo contrario, se estaría frente a una hemorragia. Los hematies salen solo a nivel de los capilares cuando se Prolonga el tránsito del estado de Preéstasis a la éstasis, y cuando son Particularmente intensas las Propias lesiones capilares.

Si la Primera fase de la inflamación, de la fase aguda, no cesa Por Persistir la acción flogógena o Por que frente a las modificaciones experimentadas Por los tejidos y órganos durante aquella, resultan ya Patológicas las excitaciones fisiológicas; se inicia una segunda fase de la reacción inflamatoria en la cual, el hecho Predominante es la neoformación de las células y de sustancias intercelulares; es la INFLAMACION CRONICA.

También Puede desarrollarse esta inflamación como tal, sin una Primera fase aguda "aparente", cuándo el agente causal ejerce una acción de escasa intensidad o cuando tiene características Peculiares. De los elementos migrados en la fase aguda, los linfocitos son los últimos en aparecer y desaparecer al curar aquella, si no sobreviene la

curación es lógica que estas células no desaparezcan aunque se prolongue la emigración de nuevos elementos.

Hoy en día se está de acuerdo en que la gran población celular propia de la segunda fase de la inflamación, la constituyen elementos como fibroblastos, histiocitos, granulocitos, células cebadas, linfocitos y plasmacitos; en ciertos casos se suman elementos de especial morfología como las células epiteloides, las células gigantes de LANGHANS, las de STENBERG y las de VIRCHOW.

Según cual sea la inflamación de que se trate, se encuentran distintas proporciones y distribución de los elementos, llegando a formarse estructuras especiales que se consideran, incluso, como específicas en relación con el germen productor como sucede en la tuberculosis o en la enfermedad de Hodgkin. La naturaleza y duración de las lesiones inflamatorias dependen, fundamentalmente, de la naturaleza y persistencia del estímulo inflamatorio; hay cierta cantidad de agentes físicos, químicos o microbianos que causan agresiones relativamente leves pero prolongadas (inflamación crónica); en esencia, los agentes causales de inflamación crónica se podrían enumerar así:

-Infección bacteriana y por hongos:

Varios tipos de bacterias y hongos producen infecciones

crónicas con manifestaciones agudas mínimas, teniendo en cuenta, como cambios predominantes la infiltración de mononucleares y la formación de tejido de granulación y tejido fibroso, Por ejemplo la Tuberculosis y la Sífilis.

#### -Irritaciones Químicas:

La inhalación de ciertas Partículas como el sílice, asbesto y Polvos o humos de compuestos de berilio, Producen inflamación crónica en el Pulmón.

#### Reacciones de hipersensibilidad:

En muchas infecciones crónicas, la causada la lesión tisular se halla en un estado de hipersensibilidad a los antígenos bacterianos. Incluso, Puede Presentarse hipersensibilidad a los Propios antígenos como ocurre en los casos de Tiroiditis Autoinmunes, Por ejemplo.

De acuerdo a lo visto anteriormente, Podemos entonces definir de una forma más o menos clara lo que es cada una de las variantes de la inflamación:

Inflamación Aguda, Patológicamente hablando, denota reacción inflamatoria en la cual las modificaciones anatómicas son vasculares y exudativas. Se manifiesta Por los conocidos signos cardinales del Proceso inflamatorio.

Inflamación Crónica, desde el Punto de vista morfológico,

es aquella en la cual se presenta una respuesta proliferativa y no exudativa. La Población leucocitaria es predominante mononuclear (linfocitos, macrófagos y Plasmocitos) además de la Proliferación fibroblástica en el estroma atacado, origina aumento de la celularidad y neovascularización.

Inflamación Subaguda, término poco utilizado en Patología por su vaguedad, denota un grado intermedio entre la forma aguda y crónica. Los focos de inflamación subaguda poseen algunos elementos de reacción exudativa modificada por Proliferación fibroblástica y otras características crónicas.

#### b. Clasificación según el Carácter del Exudado.

##### 1) Inflamación Serosa.

El exudado seroso se caracteriza por salida abundante de líquido acuoso pobre en proteínas que según el sitio de la lesión deriva del suero sanguíneo o de las secreciones de células mesoteliales. La ampolla cutánea resultante de una quemadura es un ejemplo sencillo de exudado seroso en la reacción inflamatoria.

##### 2) Inflamación Fibrinosa.

Algunas reacciones inflamatorias se caracterizan por

derrames abundantes de Proteínas Plasmáticas, incluido el fibrinógeno, y Precipitaciones de masa de fibrina. Este tipo de exudado tiende en las inflamaciones agudas mas graves que se acompañan de gran aumento de Permeabilidad vascular, lo cual, Permite que la gran molécula de fibrinógeno atraviese las Paredes de los vasos sanguíneos. El exudado fibrinoso se Puede Presentar en las zonas más activas de respuesta inflamatoria crónica.

### 3) Inflamación Hemorrágica.

Esta es la resultante de la lesión de algún vaso o de la diapédesis de eritrocitos, no es una forma característica de exudado y casi siempre acompaña al fibrinoso o al purulento extravasando glóbulos rojos.

## c. Clasificación según el Agente Etiológico.

### 1) Microorganismos Piógenos.

Estos microorganismos son la causa más corriente de enfermedad bacteriana en el ser humano. Los granulocitos neutrófilos son acompañados por estas bacterias al igual que por la liberación de grasa atacando los tejidos propiamente o las superficies serosas o mucosas.

## 2) Virus.

Estos producen un infiltrado inflamatorio casi exclusivamente mononuclear localizándose con preferencia alrededor de los vasos sanguíneos de pequeño calibre.

La variedad de etiologías se refieren a los estímulos térmicos y físicos que no requieren mayor explicación dada su manifestación general; aquí hemos relacionado en esencia dos de las más importantes y específicas, aunque también es importante aclarar que, en algunos casos, la etiología es desconocida como en la Sarcoidosis en donde se producen lesiones ganglionares y de órganos internos muy similares a los de la Tuberculosis.

De uno u otro modo, el proceso inflamatorio no es un fenómeno uncaracterístico sino, por el contrario, un conjunto de factores muy complejos y bien interrelacionados que conducen a un estado patológico.

## II. PATOLOGIA DEL PROCESO INFLAMATORIO SEGUN SUS CAMBIOS VASCULARES Y CELULARES

No obstante los descubrimientos de Calso y sin restar importancia a tan excelentes hallazgos, debe reconocerse que la comprensión del desarrollo del proceso inflamatorio se ha logrado más exactamente a la aparición del microscopio y la utilización de este en el estudio de la inflamación, teniendo en cuenta, que el proceso inflamatorio está dado por los fenómenos vasculares y las alteraciones celulares.

Cada uno de los fenómenos hísticos que se dan en la inflamación pueden ser observados en muchas otras circunstancias, pero se acertó en concretar que es la conjucción de tales fenómenos lo que caracteriza este proceso.

Aunque también se vean afectados los elementos parenquimatosos, el "campo de batalla" de inflamación es el HISTION o HISTIONA, empleando el término para denominar a esa unidad funcional que forman los pequeños vasos del campo terminal de la circulación, con sus filetes nerviosos y el tejido nervioso circundante. Al actuar en el agente flo9o9eno se produce en el territorio agredido de su normal estado de equilibrio. No es de extrañar, que de un modo inmediato se vea modificado de la sustancia fundamental del conectivo, observándose un aumento de la misma, con variación de su viscosidad y de sus coloraciones. A consecuencia de la despolimerización de los polisacáridos hay un

aumento del agua libre, haciéndose mas permeable la sustancia fundamental, que se tumefacta, lo mismo que los haces colágenos, hecho en el cual, interviene también la acidificación del medio. Se comprende que las membranas basales se verán igualmente afectadas, incluídas las de los capilares, lo que repercutirá en la permeabilidad de su pared. En la inflamación aguda se observa un aumento de basofilia del citoplasma de fibroblastos e histiocitos en relación con una activación de la síntesis de proteínas.

Como ya hemos indicado, el fenómeno vascular es el factor más destacado del proceso inflamatorio sobre todo en su primera fase de inflamación aguda. Bien conocidas son las clásicas investigaciones de Cohnheim quien condensas sus investigaciones en tres eventos principales: A-Cambios en el calibre vascular y el flujo sanguíneo, B-Incremento de la permeabilidad vascular, C-Infiltrado leucocitario (ver evolución e historia de la inflamación).

Que sin entrar en su analisis puede aceptarse que la dilatación activa de las arterias sometidas al influjo de un excitante débil, pero patológico provoca la hiperemia activa patológica más simple. Si la acción flogógena, en nuestro caso se intensifica o prolonga puede llegarse a una parálisis de la musculatura de las arteriolas con dilatación del campo terminal: así se establece la éstasis y su desarrollo inverso genera proceso de recuperación.

Como quiera que sea, lo importante para el desarrollo de la inflamación, para que sucedan ahora los fenómenos exudativo y migratorio, es el retardo de la corriente. La noxa flosoógena provocará una hiperemia activa en el primer momento; pero es preciso llegar a la periéstasis o punto crítico de trastorno vascular. La hiperemia activa es, pues, un fenómeno inicial que puede no existir y que no se encuentra en el foco inflamatorio propiamente dicho (que es el lugar de la exudación y de la emigración), sino en la periferia del mismo, aunque a que se mantengan en él, "las condiciones inflamatorias". Es durante la periéstasis cuando sobrevienen los fenómenos de la exudación (salida de líquidos) y de emigración (salida de los elementos formes de la sangre). Intervienen en ambos los factores hemodinámicos, físicos y químicos que ya normalmente regulan el intercambio entre la sangre y los tejidos; para los líquidos aceptamos una intensificación citopempsis a través del endotelio, según ha revelado el microscopio electrónico, para los elementos formes una separación de los bordes simplemente superpuestos de las células endoteliales que no están unidas al adherente. Después de la barrera endotelial hay que salvar la representada por la membrana basal, cuya resistencia mecánica es mayor que la del endotelio y que, sin duda, disminuye la despolimerización de los mucopolisacáridos que entran en su constitución; también es posible que intervenga un déficit de

oxígeno en la sangre a causa de la lentificación de la corriente.

En lo que hace referencia a la exudación, se admite que Primero hay una "serodiarédisis" (líquido con albúmina) y después una "Plasmodiarédesis" (líquido con albúmina, globulinas y fibrinógeno) lo que correspondería a un aumento progresivo de la permeabilidad en relación con el tamaño de la molécula de la albúmina, los globulinos y el fibrinógeno; Pero Posteriormente se ha establecido la idea de que el cuadro Protéico del exudado guarda, mas bien, Paralelismo con el cuadro Protéico de la sangre.

El fenómeno de la emigración de los elementos formes conduce al establecimiento de la INFILTRACION INFLAMATORIA, en la que también toman parte células no emigradas sino formadas en el lugar. Los elementos emigrantes son los granulocitos, monocitos y linfocitos; Pasivamente arrastrados salen también los hematies. El estado de la circulación previa necesaria para la emigración es la Pariéstasis y el lugar en que aquella se efectúa esta constituido por las vénulas Post-capilares y los propios capilares. Durante la Pariéstasis observamos la llamada MARGINACION DE LOS LEUCOCITOS y su adherencia Primero intermitentemente, al endotelio vascular. El hecho de la marginación leucocitaria puede ser explicado, simplemente, por

las condiciones mecánicas de la "corriente granulosa" que es propia de las Periestasis Por cuanto los leucocitos de menor tamaño que las "Pilas de moneda" que en tales circunstancias forman los hematies adheridos entre sí, serían desplazados mecánicamente a la Periferia. Una vez Parados definitivamente, los leucocitos en la corriente marginal, sigue la diapédesis Por los resquicios intercelulares de la cubierta endotelial. Los Primeros en Pasar son los Granulocitos, después lo hacen los monocitos y Por último los linfocitos. Con la denominación de Quimiotaxis nos referimos a la atracción ejercida sobre estos elementos; los más sensibles son los Granulocitos neutrófilos, menos los eosinófilos y los monocitos siendo los linfocitos Poco o nada influenciados. Recordemos también que existe una Quimioxtaxis negativa, una vez emigrados, los leucocitos avanzan en el foco Principalmente a lo largo de estructuras sólidas como Pueden ser las fibras del conectivo o los filamentos de las fibras Precipitadas.

El tercer fenómeno del Proceso, la neoformación, se refiere en estos Primeros momentos sobre todo a los fibrocitos e histocitos aunque se ha discutido el Papel que pueda desempeñar, en cuanto a la fijación de la noxa, la Precipitación de la fibrina. Se ha dicho que los filamentos de fibrina fijan mecánicamente los gérmenes o cualquier otro agente corpuscular, además de taponar en Parte los linfáticos del lugar; sin embargo, otros

investigadores informaron un aumento flujo linfático procedente del terreno inflamado. No hay duda de que en la inflamación se desarrollan trombosis de los pequeños vasos sanguíneos y linfáticos del campo terminal aparte de las complicaciones de mayor cuantía que en tal sentido pueden sobrevenir. Y no es de extrañar que en el cierre de pequeños vasos contribuye a bloquear el agente, al menos en cierta medida.

Como es bien sabido Metschnikoff llamó MICROFAGOS a los granulocitos y MACROFAGOS a los monocitos e histiocitos de hoy, en razón al tamaño de las partículas apresadas. La destrucción de los gérmenes puede efectuarse dentro de los fagocitos o fuera de ellos una vez liberados sus fermentos. Algunos gérmenes, por ejemplo el bacilo de Koch, serían fagocitados pero no destruidos por los granulocitos; los granulocitos con los bacilos serían apresados secundariamente por los macrófagos para la destrucción final de unos y de otros cosa que sucedería al transformarse el micrófago en célula epiteloide.

Si cesa totalmente la acción flogógena puede ser resorbido el exudado lográndose una restitución a la integridad. La parte líquida la hace fácilmente por vía sanguínea y linfática; la fibrina no fluificada por la acción de los fermentos requerirá una ulterior elaboración. Los restos de los granulocitos destruidos son fagocitados y elaborados por los macrófagos o arrastrados por la linfa, siendo los últimos en escapar los

linfocitos. También Pueden ser arrastrados Por vía linfática los restos de los macrófagos que hayan Perdido su vitalidad. Sucede con frecuencia que la restitución de la integridad no es completa, quedando como definitiva una densificación colágena del conectivo en forma de cicatriz.

Una conclusión global más no final nos Permite afirmar, de acuerdo a lo descrito anteriormente, que las noxas o agentes injuriantes actuando sobre los tejidos Pueden lesionar las células o, en el Peor de los casos las células y los vasos sanguíneos; esto conlleva una serie de reacciones tisulares y humorales que conforman en un todo la reacción inflamatoria. Obviamente, la respuesta defensiva a cuyos Parámetros se ajusta la inflamación se desarrollará en esencia desde tres frentes: Uno será entonces el conjunto de cambios vasculares o de la hemodinamia, otro será conformado Por los cambios de la Permeabilidad y un tercero nos ubicará en los fenómenos leucocitarios.

#### H. Cambios Vasculares de la Hemodinamia.

Las alteraciones hemodinámicas forman una cadena integrada de acontecimientos activados Por mediadores químicos, Pero quizás Pasajeraamente iniciados Por mecanismos neurógenos, estos fenómenos vasculares se manifiestan en el siguiente orden:

- Dilatación arteriolar, a veces precedida de vasoconstricción pasajera. Probablemente de causa neurogénica o adrenérgica.
- Aumento de la rapidez del flujo sanguíneo por arteriolas. Esto guarda relación, principalmente, con la liberación de los esfínteres precapilares y abertura de capilares y vénulas antes inactivas.
- Abertura de nuevos hechos capilares y venulares en la región.
- Congestión de la circulación venosa de salida, respuesta obvia al aumento de flujo arteriolar.
- Aumento de la permeabilidad de la microvasculatura con paso de líquido inflamatorio hacia los tejidos extravasculares. El aumento progresivo de la permeabilidad permite el escape de micromoléculas cada vez mayores lo cual forma un exudado rico en proteínas, fenómeno llamado TAMIZADO MOLECULAR.
- Concentración o aglomeración de hematíes en capilares y vénulas.
- Retardo o estasis de riego sanguíneo en estos pequeños vasos a veces hasta estancamiento completo. La pérdida del líquido del plasma produce hemoconcentración local, y los vasos de pequeño calibre se tornan aglomerados con eritrocitos, que forman "Pilas de monedas" o acumulos aglutinados. Esta llamada sedimentación de los eritrocitos también contribuye a la estasis del grupo sanguíneo que, cuando se complica por daño

importante de la Pared vascular, suele originar Coagulación Intravascular (Trombosis).

-Orientación Periférica de los leucocitos capilares (Marginación).

-Sucesión de fenómenosleucocitarios.

#### B. Cambios de la Permeabilidad.

El escape de líquido como consecuencia de la Permeabilidad de la microvasculatura con la tumefacción tisular (edema) resultante, es carácter Principal de todas las reacciones inflamatorias agudas importantes. La tumefacción resulta no solo de la acumulación de líquido de los espacios tisulares extravasculares, sino también de tumefacción celular. El líquido como antes indicamos, en etapa inicial es transudado o ultrafiltrado del Plasma, Pero los cambios de Permeabilidad en las vénulas y los capilares Pronto el escape de Proteínas Plasmáticas, leucocitos y a veces eritrocitos.

La Patogenia del exudado inflamatorio obliga a conocer la Permeabilidad de la microcirculación, entendiéndose que, Permeabilidad denota la facilidad con la cual una barrera puede ser atravesada por una sustancia; Para la reacción inflamatoria hace referencia a la facilidad con la cual el agua del Plasma, con los solutos que contiene y moléculas volubles como las Proteicas, incluso elementos formes de la

sangre, Pueden atravesar las Paredes de los microvasos. La evidente existencia de Poros en las Juntas endoteliales Podría explicar el carácter del recambio normal de líquido que consiste Principalmente en el agua del Plasma y los electrolitos que Posee con muy Poca cantidad de albúmina.

Específicamente, en la aparición del edema intervienen dos mecanismos básicos así: el Primero es de tipo hidrostático en el cual hay descompensación de la homeóstasis existente entre las Presiones oncótica de las Proteínas Plasmáticas e hidroestática de la sangre; el segundo evidencia modificaciones de la Permeabilidad logradas Por mediadores Químicos (histamina Por ejemplo).

Como resultado del trastorno en la Permeabilidad aparece la EXUDACION la cual, no es más que la salida del lecho vascular del líquido rico en Proteínas, con una densidad superior a 1020 y una reacción de Rivalta Positiva característica del Proceso inflamatorio, es de anotar, que el transudado es muy diferente y su aparición no es evidencia de reacción inflamatoria.

La investigación de las alteraciones dene9adas en la Permeabilidad cuando se Presenta inflamación originó que Sevitt clasificara estas reacciones de acuerdo a la secuencia cronológica de su aparición así:

-Respuesta Inmediata de la Permeabilidad. Suele comenzar en

1-10 minutos después de la injuria y dura 15-30 minutos; Provablemente mediada por histamina. Participan activamente las vénulas y clínicamente se advierte enrojecimiento y algo de edema.

-Respuesta Tardía de la Permeabilidad. Aparece entre las 2-10 horas y puede durar de 24-48 horas. Participan vénulas y capilares.

-Respuesta Inmediata continuada de Permeabilidad: Se presenta en lesiones graves con muerte inmediata de las células originales; es el tipo de respuesta que aparece en las células importantes del ser humano.

### C. Fenómenos Leucocitarios.

Cuando se hace una observación microscópica de una parte de tejido inflamado se observa como una característica particular la presencia de leucocitos. Estas células vienen de la sangre y tienen como función realizar ciertas reacciones con el fin de "limpiar" las zonas lesionadas para favorecer mejores procesos reparativos y curativos.

Su conglomeración en sitios inflamados bien pudiera ser el carácter defensivo primario de la respuesta inflamatoria. Los fagocitos ricos en enzimas liberan jugos potentes que lisan las sustancias extrañas y en la mayoría de casos, las destruyen o por lo menos las debilitan. Son entonces estos los leucocitos y sus fenómenos quienes conforman el tercer pilar

sobre el cual descansan los Procesos inflamatorios. Sus cambios y reacciones han sido ampliamente estudiados a través de los tiempos y Pueden resumirse en cinco conceptos muy concretos y definidos:

1-Marginación y Pavimentación.

2-Migración

3-Quimiotaxis.

4-Conglomeración.

5-Fagocitosis.

#### 1. Marginación y Pavimentación.

Normalmente el flujo sanguíneo transita con los leucocitos y eritrocitos de los microvasos como una columna central axial dejando una capa relativamente libre de células en contacto con la Pared vascular. Cuando aparecen los fenómenos de lentificación y estancamiento, este flujo laminar desaparece dando Paso a los cambios hemodinámicos subsiguientes.

Haciendo énfasis en aquel flujo laminar es la disposición "ordenada" en capas concéntricas de los elementos de la sangre (hematíes en el centro, luego leucocitos, en la Parte más externa las Plaquetas y, contra el endotelio, una capa de Plasma) la lentificación y el estancamiento ocurren Posterior a una fase inicial de aceleración en la velocidad circulatoria local. Los leucocitos se desprenden

de la columna central y adoptan sitios de contacto con el endotelio; estas células parecen rodar muy despacio siguiendo la pared de los capilares y las vénulas para por último quedar en reposo en algún sitio. Con el tiempo, y debido a la alteración de las células endoteliales por la anoxia y la acidez del área inflamada, los leucocitos se adhieren dando al endotelio un aspecto de revestimiento generando la llamada PAVIMENTACION.

En el flujo sanguíneo estancado o lento los eritrocitos tienden a adherirse y formar acúmulos pequeños o "Pilas de monedas" fenómeno que se ha denominado "aglutinación intravascular". Los leucocitos en la normalidad no se adhieren al endotelio debido a un fenómeno repulsivo que se presenta entre superficies electronegativas y a una capa de mucopolisacáridos que impide dicha adherencia.

La adhesión leucocitaria se explica, presumiblemente, por alguna de estas tres teorías: el endotelio se torna pegajoso por algún motivo, los leucocitos se tornan demasiado adherentes, o una sustancia extraña actúa como adherente entre ellos y la pared vascular. La generalidad, como se mencionó anteriormente, explica la adhesividad en cuestión como debida a fenómenos de oxidación y alteración de PH. Pero la esencia del mecanismo aun no se explica

claramente y por ello ha surgido a través de la investigación, estas tres ideas. Es posible que todas sean ciertas ya que algunas observaciones realizadas apoyan estas posibilidades. Se ha observado desde la época de Cohnheim que el leucocito en corriente lenta se adhiere intermitentemente a la pared endotelial, esto sugeriría que sea cual fuere el carácter del cambio, es intrínseco al leucocito. Es posible también, que la lesión neutralice las cargas que normalmente mantienen a leucocitos y endotelio separados, haciendo que se efectúe una adherencia; a su vez se ha observado que post-dano, los leucocitos pierden su forma esférica y presentan pseudópodos. Se ha visto, de otra parte, en estudios experimentales que la quelación del calcio mediante Etilendiamino-tetraacético (EDTA) bloquea la conglomeración de leucocitos en los focos de la lesión, y también que es muy posible que la capa de sustancia amorfa que reviste las células endoteliales presente alteraciones que la hagan más pegajosa.

Agregados a estos, aparecen los estudios de Cochrane y Hiken (1966) quienes presentaron la hipótesis de que el complejo trimolecular del complemento; fracciones C5, C6 y C7 podrían jugar un papel importante en alteraciones inmunológicas relacionadas con el plasma y los fenómenos

leucocitarios.

Es obvio que este proceso es un evento de crucial importancia en el proceso inflamatorio, y que su manifestación general es evidente más no así, aún, su esencia cuya base pudiera estar de acuerdo a la recopilación investigativa; en los propios leucocitos en el endotelio o en otros factores de la índole del complemento. Bien apreció Lohmheim estas alteraciones cuando dijo: "deben presentarse cambios en el lecho vascular, pero la naturaleza esencial, es un misterio".

## 2. Migración.

Al hablar de migración podemos entender que este proceso hace referencia a la forma como los Polimorfonucleares (leucocitos PMN) escapan de los vasos sanguíneos a través de las juntas endoteliales, para llegar a los tejidos perivasculares. Básicamente siguen esta vía los neutrófilos aunque también lo hacen en menor escala los eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos.

En la bibliografía moderna (Inflammation, H. Scope Publication; por ejemplo) se denomina a este fenómeno Diapédesis leucocitaria y se lo describe como la migración de estas células por el lecho vascular a través de las interjuntas endoteliales.

Como podemos parametrar, el concepto básico no cambio mucho y se mantiene vigente desde las descripciones brillantes de Cohnheim. Debemos anotar, eso sí, que la Diapédesis como tal es aquella situación en la cual el eritrocito parece ser expulsado pasiva e involuntariamente del vaso lesionado por presión interna después de los leucocitos migratorios. La Diapédesis explica la aparición de exudados hemorrágicos en las reacciones inflamatorias de mayor gravedad.

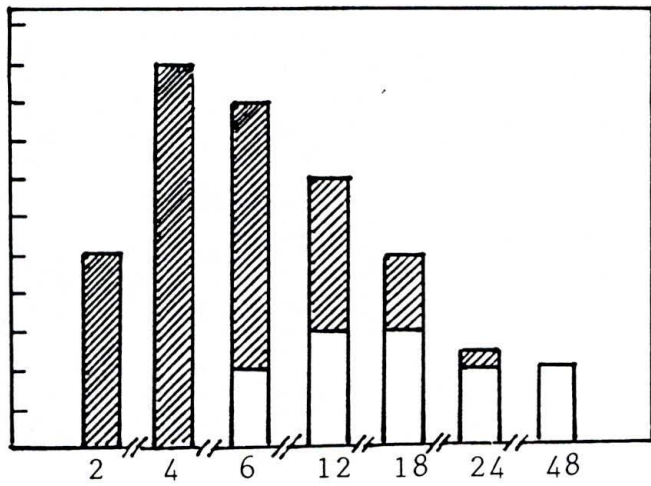
Aunque ya teníamos una idea muy general con respecto a las células que realizan este proceso, no sobra de ninguna manera entender con más detalle cuáles son los leucocitos que migran en la inflamación aguda y sobre todo, cuándo lo hacen.

En los estadios tempranos de la inflamación aguda las células que predominan en el infiltrado tisular son los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. Después de un día más o menos, como la intensidad de la respuesta disminuye, comienzan a aparecer fagocitos mononucleares (usualmente llamados macrófagos cuando se hallan en los tejidos) los cuales se derivan del monocito existente en sangre. Si el tejido está infectado con bacterias piógenas (productoras de Pus) el flujo de neutrófilos es muy alto y sostenido. Si las bacterias sobreviven mucho tiempo pueden

Provocar la formación de abscesos, los cuales son cavidades que contienen Pus; este consiste o esta formado por grandes cantidades de neutrófilos en estado degenerativo, no viables, flotando en un líquido de las características del exudado.

La secuencia de tiempo para la migración leucocitaria se ha estudiado experimentalmente coleccionando y contando células de exudado a intervalos regulares después de aplicar agentes florestáticos dentro de cavidades como la Pleural o la Peritoneal, en ratas. Un experimento típico se muestra en la fig. No 2; allí se representan el número de neutrófilos y fagocitos mononucleares que se hallaban en la cavidad Pleural de las ratas sacrificadas a intervalos de tiempo después de la inyección. Claramente se observa que el punto máximo de la migración Polimorfonuclear ocurre dentro de las primeras seis horas, mientras que los fagocitos mononucleares aparecen después, de las seis horas o mas. Las células mononucleares predominan después de las doce horas y a las cuarenta y ocho estas son, virtualmente, las únicas células que se hallan en el exudado. Un contraste significativo es el patron observado después de la inyección con *Klebsiella Pneumoniae* dentro de la cavidad Pleural de las ratas (fig. 3). En esta situación, fluyen continuamente grandes

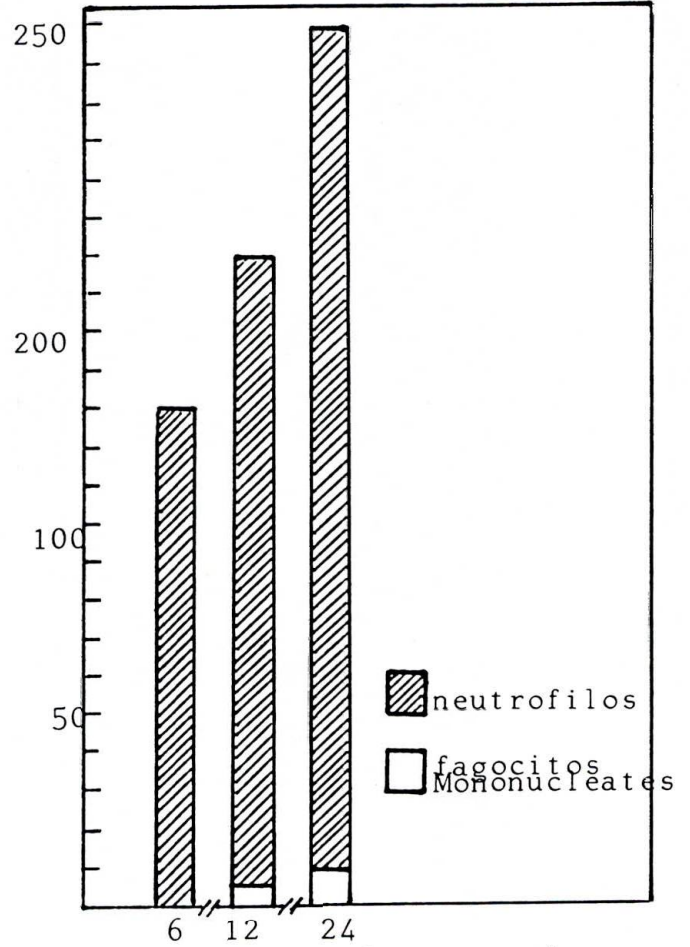
FIG 2



despues de de aplicación  
 FIG 2  
 intrapleural de suero

(vertical total de celulas en  
 cavidad pleural por millones)

FIG 3



Horas despues de inyección  
 intrapleural de pseudomona  
 kleibselia

(vertical número total de celulas en  
 cavidad pleural)

cantidades de neutrófilos dentro de la cavidad mientras que la migración mononuclear es relativamente escasa.

No se ha entendido, aun, el porque la mayor infiltración mononuclear ocurre después de la alta presencia de neutrófilos. Algunos investigadores han atribuido este fenómeno a la combinación de dos factores: Primero la locomoción de los macrófagos es relativamente lenta; y segundo, los macrófagos pueden vivir por días o por meses mientras que los neutrófilos solo viven unas pocas horas después de la migración. Esta hipótesis puede brindar una explicación parcial a los hallazgos, por lo menos, para la disminución precipitada del número de neutrófilos después de su punto máximo comparada con la lenta declinación en el número de células mononucleares. No obstante, de experimentos como los mostrados en la fig. 2, se puede deducir que proporcionalmente mas neutrófilos migran hacia el foco inflamatorio en estadios tempranos, mientras que mas monocitos entran en la lesión después. Esta respuesta bifásica resultaria de la acción secuencial de mediadores químicos específicos. Recientemente se ha demostrado que ciertos agentes quimiotácticos pueden atraer, específicamente, cierta clase de leucocitos.

### 3. Quimiotaxis.

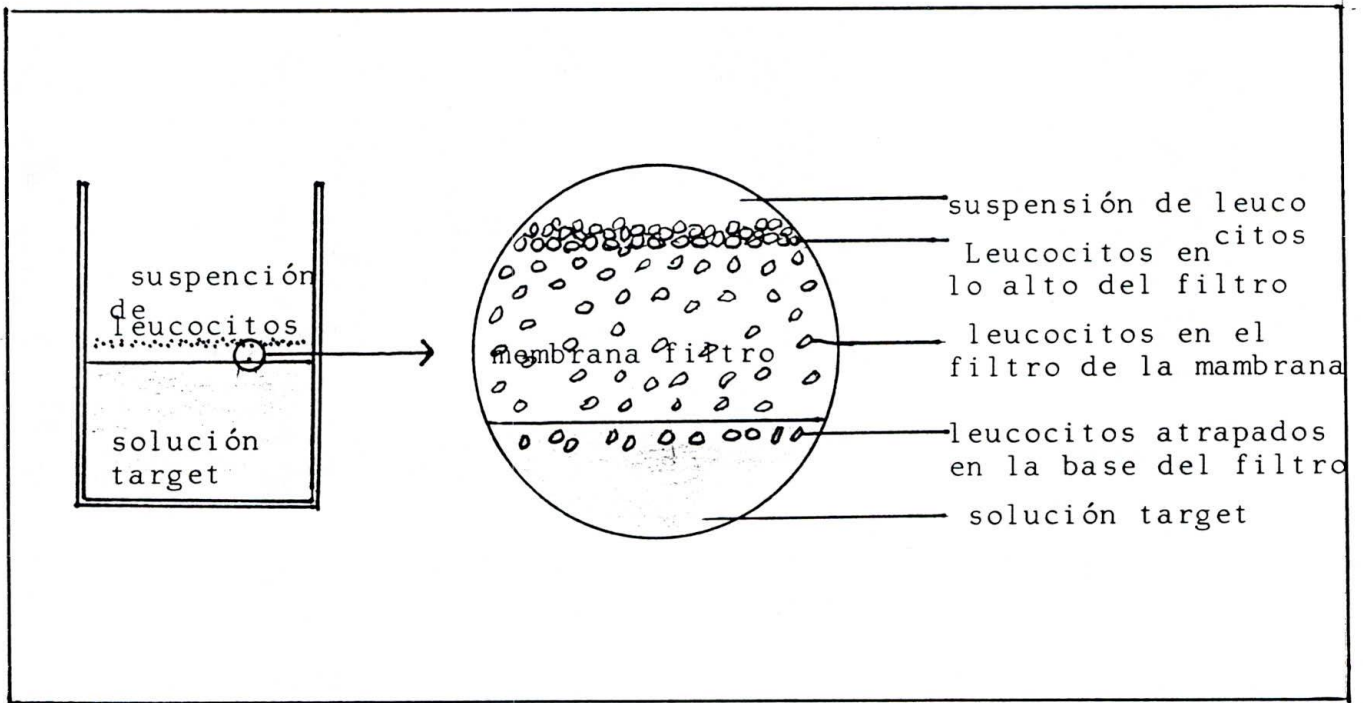
Quimiotaxis, -la atracción de células mediada por sustancias químicas- es un tema que ha fascinado a los investigadores por cerca de 100 años. El término fue usado originalmente por Pfeffer en 1884 para descubrir la atracción de espermatozoides de ácido málico. En 1888 Leber fue el primero en observar, quimiotácticamente, el movimiento directo de los leucocitos. El inyectó las corneas de animales de experimentación con sustancias o productos metabolizados del músculo de conejo, y observó que pasadas unas horas las corneas fueron infiltradas con leucocitos. A la observación microscópica se encontró que los leucocitos se movían directamente a los sitios inyectados. En los siguientes 50 años, la quimiotaxis fue estudiada por muchos investigadores usando variedad de métodos. Por los años 40 se pensaban que los neutrófilos eran atraídos por la bacteria y sus productos y también por factores liberados durante el año tisular.

Sin embargo, en el inicio de los años 50s en Oxford, Henry Harris dijo que muchos de los datos concernientes a la quimiotaxis de los leucocitos fueron obtenidos de experimentos mal manejados. El atacó la suposición común de que la acumulación de leucocitos en sitios específicos significaba, necesariamente, que las células habían sido atraídas allí por fenómenos quimiotácticos. Harris

enfatizó, particularmente, que la quimiotaxis se puede atribuir solo cuando la locomoción direccional de las células es observada o registrada directamente.

El siguiente paso importante en la investigación ocurrió en 1962 en Australia, cuando Stephen Boyden introdujo un nuevo sistema de análisis para la quimiotaxis. Este consistía esencialmente en una cámara con dos compartimientos separados por membranas horizontales de filtro (Fig. 4). Los leucocitos colocados en el compartimiento superior comenzaron a atravesar lentamente los poros del filtro cuando la solución quimiotáctica se colocó en el compartimiento inferior. La actividad química del fluido en este compartimiento se evaluó por conteo de número de células en el lado inferior del filtro en cierto periodo de tiempo. Sin embargo, el sistema Boyden no distingue entre una aceleración al azar y una verdadera locomoción quimiotáctica. Así, la sustancia test puede simplemente estimular las células que transitan a su alrededor y esto resultaría en grandes números de células llegando en cantidades al filtro, independientemente de la locomoción específica directamente quimiotáctica. Boyden, sin embargo, reconoció este problema y realizó experimentos controlados en los cuales la solución quimiotáctica fue colocada junto con las células en el

FIG 4



SISTEMA QUIMIOTACTICO DE BOYDEN

compartimento superior de la cámara. En tales casos, las células mostraban menor tendencia a aglutinarse en el filtro que si la solución fuera colocada solo en el compartimento inferior. Esto se interpretó como una evidencia de que la locomoción acelerada al azar no se involucraba en la obtención de resultados positivos.

Sumados a los trabajos de Boyden aparecieron otros realizados por Ryan y Hurley, Salli Zimmond y James Hirsch en los cuales se evidenciaba mediante diversas técnicas la migración neutrófila por los fragmentos tisulares previamente incubados con suero fresco. Estos hallazgos no solo corroboraron la idea de que los factores quimiotácticos pueden ser liberados durante el daño tisular, sino que permitieron establecer un nuevo concepto: "LOS FACTORES QUIMIOTÁCTICOS SE PUEDEN DERIVAR DE UNA INTERACCIÓN ENTRE LOS PRODUCTOS TISULARES Y LOS SUBSTRATOS DEL SUERO".

Esto originó los estudios sobre los componentes séricos del sistema Complemento y su papel en la producción de factores quimiotácticos endógenos, tales como las fracciones C3 y C5.

Ahora, ¿qué mecanismos están involucrados en la quimiotaxis leucocitaria? Responder esto nos obliga a su vez, a preguntarnos: Primero, ¿cómo hacen las células para

detectar un gradiente de moléculas quimiotácticas que ellas conocen y que las va a orientar en su camino a la lesión?; segundo, como toman las células el camino correcto de acuerdo a ese gradiente?, estas son las preguntas de interés biológico y bioquímico. Es obvio que la atracción es detectada primariamente por quimiorreceptores específicos en la superficie de las células. Un gradiente podría ser detectado por: a) un mecanismo "temporal" por medio del cual las células captan el aire (las moléculas se fijan a los sitios quimiotácticos disponibles de las superficies receptoras) y lo liberan a intervalos de tiempo, o b) un mecanismo "especial" por medio del cual, las células comparan la concentración de los sitios de atracción en dos o más lugares separados de su superficie en el mismo tiempo. Para la bacteria esto evidencia que un mecanismo temporal se involucra (implicando que las células pueden poseer algún sistema individual de memoria) por lo cual decrecen las concentraciones de atracción.

Definitivamente la literatura es amplia en estudios referentes a la quimiotaxis; algunos incluso han reportado casos de incremento experimental del HMP-Cíclico mediante la aplicación de ciertas drogas. Sin embargo, se ha demostrado su participación en la inhibición o en la

aceleración de la motilidad celular Pero no en cuanto a efectos verdaderos respecto a respuestas Quimiotácticas.

De todas formas y en conclusión; la investigación actual nos situa en la Preponderante Presencia de factores Quimiotácticos importantes, algunos de los cuales actuan unicamente sobre los leucocitos Polimorfonucleares, otros sobre las células mononucleares, y Pocos afectan a las dos clases de leucocitos.

Esta comprobado que tienen actividad sobre los Polimorfonucleares los siguientes factores: a) el complejo trimolecular activado del Complemento (C5, C6 y C7); b) Un fragmento desdoblado Por Plasmina de C3; c) fragmentos de C3 que se descubren después del desdoblamiento de Proteasas tisulares; y d) factores bacterianos solubles que Pueden aislarse de filtrados de diversos microorganismos que incluyen Staphylococcus Aureus, Diplococcus Pneumoniae, E. Coli, Proteus Mirabilis, Pseudomonas Heruginosas, y Streptococcus hemolíticos de los Grupos Alfa y Beta.

Un factor obtenido de suero tratado con complejos inmunitarios es específicamente activo Para monocitos y macrófagos Pero no Para neutrófilos. Es un factor soluble adicional Quimiotáctico que se obtiene de linfocitos sensibilizados cuando son activados Por liberación de

antiéeno. Dicho factor Podiera explicar la conglomeración de los mononucleares de esta índole en las reacciones de hipersensibilidad. Hay dos factores a los cuales responden las dos clases de células: Productos séricos del desdoblamiento Por Plasmina y los factores bacterianos solubles ya mencionados.

Un dato adicional de interés guarda relación con el complejo trimolecular activado del Complemento (C5, C6 y C7); Puede ser activado Por complejos inmunitarios que desencadenan interacción sucesiva de los primeros siete componentes del Complemento. Sin embargo, este complejo trimolecular también Puede ser activado Por esterasas contenidas en los leucocitos Polimorfonucleares. Muchos datos sugieren que tales enzimas están unidas a granulos y se Presentan dentro de los lisosomas de los Polimorfonucleares. Se sabe desde hace tiempo que los esteroides como la hidrocortisona y la Prednisolona tienen efecto antiinflamatorio, y es muy Probable que dependa de la estabilización de las membranas de los lisosomas, lo cual bloquearía la liberación de las enzimas que Participan en la activación del Complemento.

Para terminar, es importante recalcar que en quimiotaxis aun no hay un concepto netamente comprobado y certificado aunque si se ha estudiado el fenómeno y se explican mas o

menos sus fases de desarrollo y Posibles móviles en su secuencia. Hún hay quienes consideración que, en el animal viviente, la migración leucocitaria es al azar, que no es regida Por factores quimiotácticos y que la acumulación de leucocitos en sitios de inflamación resulta de inhibición de la interacción una vez que ha "rodado" al foco inflamatorio.

Experimentos en el conducto auditivo de conejos demostraron que los leucocitos "merodeaban" y llegaban casualmente a las áreas lesionadas. Esto se interpretó en el sentido de que la quimiotaxis era simplemente una curiosidad presente in vitro. Ian Buckley desafió esta visión pesimista y propuso que la movilidad al azar en tales experimentos ocurrió porque la injuria también fue muy extensa lo cual permitió desarrollar gradientes muy altos dentro del campo de la cámara de ensayo. Al examinar mas detenidamente, Buckley indujo un pequeño foco injurioso mediante calor en el mismo conducto auditivo. Entonces observó que los neutrófilos emigraron hacia las paredes de los vasos sanguíneos y pasaron directamente al sitio de la lesión.

De todas formas, aunque la quimiotaxis parece ser una reacción no muy clara esta presente en el animal vivo, y pese a que debe guardarse todavía cierta cautela y

Prudencia en cuanto a extrapolar y asegurar categóricamente este concepto, es muy obvio que se desarrolla dentro de la secuencia del Proceso inflamatorio normal.

#### 4. Conglomeración

En realidad, la acumulación de leucocitos migratorios en el sitio de daño es un dato morfológico mayor característico de la inflamación. La mayor parte de los agentes de la índole del Staphylococcus, Streptococcus, Colibacilos, daño térmico y químico desencadenan respuesta inicial de neutrófilos en la fase aguda de la reacción inflamatoria; en la etapa crónica ulterior de la respuesta llegan a predominar monocitos, macrófaeos y linfocitos.

Sin embargo, este cuadro no es invariable, y en la reacción inflamatoria al bacilo de la Tuberculosis y a la reacción inmunológica predominan casi desde el comienzo macrófaeos y linfocitos. Los linfocitos guardan relación particularmente con daño a nivel inmunológico.

Hay muchos motivos de la sucesión que pueden predecirse bastante bien de la conglomeración de leucocitos en el sitio de la inflamación. Si bien los granulocitos y los macrófaeos emigran simultáneamente, los granulocitos son más móviles, y por ello, pueden llegar antes al foco

inflamatorio. Además, estas células se presentan en mayor número en la sangre circulante. También emigran en un lapso más breve que los mononucleares. En la cámara de Boyden, estas células necesitaron solo 90 minutos para completar la respuesta quimiotáctica. En cambio, las células mononucleares solo alcanzan concentraciones máximas cuando han transcurrido 5 horas o más. La rapidez de llegada de los leucocitos polimorfonucleares disminuye después de los primeros días, en tanto que, sigue constante por semanas la llegada de células mononucleares. Los leucocitos polimorfonucleares tienen vida breve (3 a 4 días), y a menos que su número se conserve por inmigración constante se rezagan progresivamente en la población de leucocitos inflamatorios. Además, la muerte de los polimorfonucleares libera enzimas que activan factores quimiotácticos para las células mononucleares. Sumándose a todos estos factores, se ha comprobado que los mononucleares exceden en número a los neutrófilos en las fases ulteriores de la reacción inflamatoria porque algunos pueden persistir meses en el estado funcional sin dividirse, y otros que tienen vida más breve poseen la facultad de proliferación local.

##### 5. Fagocitosis.

Los neutrófilos y fagocitos mononucleares entran al foco

inflamatorio con el Propósito de "ingerir" y disponer de Partículas de material no viable tales como bacterias o células destruidas. Este Proceso de FAGOCITOSIS o Digestión Celular fue descubierto Por Metchnikoff en 1882. Su descripción (escrita originalmente en 1908) se compendio como: "la teoría Fagocítica" así:

"ESTANDO EN MESSINA, EL GRAN EVENTO DE MI VIDA CIENTIFICH ESTABA POR SUCEDER. EL HASTA ENTUNCES ZOOLOGO SE CONVIRTIO SUBITAMENTE EN UN PATOLOGO, ENTRE EN UN MUNDO NUEVO, UN CAMPO EN EL CUAL EJERCERIA TODA MI ACTIVIDAD DE AHI EN ADELANTE.

UN DIA EN EL CUAL TODA MI FAMILIA HABIA IDO AL CIRCO, YO ME QUEDA SULO CON MI MICROSCOPIO, OBSERVANDO LA VIDA DE LAS CELULAS MOVILES DE LA LARVA TRANSPARENTE DE UNA ESTRELLA DE MAR. CUANDO INTEMPESTIVAMENTE UNA IDEA NUEVA ATRAVESO MI CEREBRO. SE ME OCURRIO QUE CELULAS SIMILARES PODIERAN INTERVENIR EN LA DEFENSA DEL ORGANISMO HUMANO CONTRA AGENTES INTRUSOS.

ME CUESTIONE A MI MISMO, SI MI SUPOSICION FUERA VERDADERA UNA ASTILLA INTRODUCIDA DENTRO DEL CUERPO DE ESTA LARVA LIBRE DE VASOS SANGUINEOS Y SISTEMA NERVIOSO SERIA RAPIDAMENTE RODEADA POR CELULAS MOVILES COMO SE OBSERVA EN EL HOMBRE CUANDO SE ASTILLA UN DEDO.

FUERON VARIAS LAS NOCHES EN QUE HASTA EN EL SUENO VIVIA LA ESPECTATIVA DEL RESULTADO DE MIS PENSAMIENTOS Y MIS

POSTERIORES EXPERIMENTOS) Y FUERON MUCHISIMAS LAS MANANAS EN QUE DESDE MUY TEMPRANO INDAGABA, INVESTIGABA, EN FIN; SABIA QUE TODO IBA A SALIR MUY BIEN QUE ESTE EXPERIMENTO CONFIRMABA LAS BASES DE LA TEORIA FAGOCITICA, UN DESARROLLO AL CUAL ESTUVE DEDICADO LOS ULTIMOS 25 AÑOS DE MI VIDA".

El descubrimiento convenció a Metchnikoff de que la inflamación es una respuesta "curativa" cuya esencia es la reacción de los fagocitos en la eliminación de los intrusos. Con el tiempo esta observación permitió asegurar que los leucocitos ayudaban a controlar la infección diseminada. Sin embargo, se tropezó con una aspera oposición de los proponentes de la hipótesis humoral en la protección del huésped, la cual, se atribuía solamente a efectos de sustancias letales bacterianas presentes en el plasma. Eventualmente se requería la mediación de fagocitos como coadyuvantes de los factores humorales. Almroth Wright encontró que la fagocitosis de la bacteria por los leucocitos usualmente requería la presencia de suero. Él propuso que la bacteria necesitaba ser revestida por ciertos factores séricos, llamados OPSONINAS antes de que la fagocitosis ocurriera.

En 1906, George Bernard Shaw escribió: "El Dilema de los

Doctores":

"Sir PHTRICK CULLEN: OPsoninas? Que diablos son las OPsoninas?"

"Sir RALPH BLOOMFIELD BUNINGTON: Inyectando anti-tóxicas a los Pacientes se estimulan los fagocitos; estos "devoran la enfermedad" y el enfermo se recupera. Este es el Único tratamiento genuinamente científico Para las enfermedades".

"Sir COLENSO RIDGEON o (Sir Hlmroth Wright): Mi descubrimiento indica que una sustancia llamada OPsonina es manufacturada Por los sistemas del Paciente".

Antes de seguir adelante con el mecanismo de la fagocitosis debemos considerar Primero algunas características de los neutrófilos y los fagocitos mononucleares -los fagocitos Profesionales-.

Los neutrófilos Poseen Gran cantidad de Gránulos citoplasmáticos. Estos Parecen ser de dos tipos: a) Gránulos azurófilos (llamados Gránulos Primarios Porque aparecen Primero en el desarrollo celular). Estos son Gránulos grandes y densos que contienen varias hidrolasas lisosómicas (como la fosfatasa ácida) y Proteínas catiónicas como también Peroxidasas (llamadas Mieloperoxidasas), y una sustancia antibacteriana llamada Lisozima; y b) Gránulos específicos o secundarios. Estos

son más pequeños y menos densos; y contienen fosfatasa alcalina, lisozima y lactoferrina (un antibacteriano, de proteína férrica) más no contienen hidrolasas ni peroxidasas. El citoplasma de los neutrófilos contiene grandes cantidades de glucógeno; es de anotar que la glicólisis es el mecanismo de mayor producción de energía (98%) en estas células. Esto es importante por que les permite a las células funcionar efectivamente contra tejidos lesionados o exudados inflamatorios donde el aporte de oxígeno es bastante pobre.

Los fagocitos mononucleares provienen de promonocitos en médula ósea, entran a la sangre como monocitos y eventualmente se convierten en macrófagos en los tejidos. Por ejemplo en el tejido conectivo (donde se denominan histiocitos), hígado (células de Kupffer), pulmones (macrófagos alveolares), tejido linfoide (macrófagos libres o fijos) o en cavidades serosas (macrófagos pleurales o peritoneales). Las células fagocíticas del cuerpo fueron agrupadas por Reichhoff dentro de lo que él denominó: "Sistema Reticulo-Endotelial" (Fig. 5 y 6).

Los macrófagos característicamente contienen grandes cantidades de gránulos densos heterogéneos, los cuales contienen hidrolasas ácidas y son, probablemente,

FIG 5

GRANULOS NEUTROFILOS Y SUS CONTENIDOS

Azurorilos (primarios)- larga densidad:

enzimas lisosmales

peroxidasas( mieloperoxidasa)

Lisozomas ( 33%)

proteinas cationicas

Espesificos(secundarios) pequeña y menor densidad:

fosfatos alcalinos

lisozoma ( 67%)

lactoferina

---

FIG 6

El sistema de fagocitos mononuclear

(El sistema reticulo endotelial)

Medula osea promonocitos

sangre moncitos

tejidos macrofagos:

tejido conectivo("histiocitos")

Higado (celulas de kuffer)

Pulmon(macrofagos alveolares.)

Tejido linfoide(macrofagos libres)

Cavidades serosas ( macrofagos pleurales y peritoneales)

---

"lisosomas secundarios" resultantes de la fusión de los lisosomas Primarios con las vacuolas fagocíticas; también Presentan típicamente abundantes vesículas Pinocíticas. Los monocitos y los macrófagos obtienen su energía de la respiración y la glicólisis; de otra Parte, los macrófagos en diferentes situaciones desarrollan variadas Propiedades metabólicas, los macrófagos alveolares Por ejemplo, muestran mayores índices de consumo de oxígeno que los macrófagos Peritoneales.

La fagocitosis Puede ser dividida en tres fases (fig. 7): adhesión de las Partículas a la superficie celular, ingestión Por englobamiento de las Partículas Por la célula y destrucción de las Partículas dentro de la célula (incluyendo la muerte de la bacteria).

#### a. Fase de Adhesión de la Fagocitosis.

Realmente no se conoce muy bien como el fagocito identifica que es lo que va a digerir. Es un verdadero misterio el hecho de ubicar a determinado elemento, englobarlo y destruirlo. Para la bacteria, aparentemente, se requiere una capa especial o una opsonización de la superficie de la Partícula Para que el fagocito se adhiera. Estos son los dos grandes Grupos de factores séricos opsonicos: el Primero son las 19G1 y la 19G3 anticuerpos específicos directamente relacionados con algunos componentes de las Partículas; el segundo, son los

fragmentos opsonínicos lábiles del tercer componente (C3) del SISTEMA DE COMPLEMENTO SERICO. Después del recubrimiento de moléculas de opsonina en la superficie de la Partícula, esta se adhiere a la superficie del fagocito por que el fagocito tiene receptores para moléculas de anticuerpo (la adhesión ocurre por medio de la parte Fc de la molécula de anticuerpo), y receptores para los fragmentos opsonínicos de C3.

b. Fase de Ingestión y Degranulación.

Después de que ocurre la adhesión la Partícula es "internalizada" por el fagocito. Primero, la célula extiende pequeños pseudópodos (proyecciones) las cuales se adosan fuertemente contra la superficie de la Partícula, los pseudópodos se apretan al tiempo formandose el FAGOSOMA el cual es llevado dentro de la célula. Como el fagosoma esta siendo formado, los gránulos citoplasmáticos de la célula convergen hacia el, se fusionan y descargan su contenido en el espacio existente alrededor de la Partícula.

Este proceso se denomina DEGRANULACION. Como veremos posteriormente, el contenido granular a menudo es liberado fuera de la célula durante la fagocitosis, probablemente por que se presenta un cierre fagosomal incompleto.

### c. Principales Procesos de Destrucción de las Partículas incluidas en la Vacuola Fagocítica.

La fagocitosis es un Proceso que requiere de energía y que se acompaña de tremendas "explosiones" de actividad metabólica en la célula. El consumo de oxígeno es el doble o el triple de lo normal, la cantidad de glucosa metabolizada por la vía de la Hexosa Monofosfato (HMP) se incrementa en un 10% y grandes cantidades de Peróxido de Hidrógeno ( $H_2O_2$ ) son producidas por la célula. Cuando consideremos los defectos de la función leucocitaria veremos como esta respuesta metabólica es un elemento vital en la "habilidad" de los fagocitos para destruir la bacteria.

Como ocurren estas "explosiones" metabólicas? Hay ciertas controversias a este respecto. Algunos investigadores piensan que estas dependen de la NADPH Oxidasa la cual cataliza la oxidación del NADPH formando  $H_2O_2$  y el NADP necesario para la operación de la HMP. Sin embargo, la mejor evidencia parece estar a favor de la idea de que la enzima clave involucrada es la NADH Oxidasa (19, 8). Esta cataliza la oxidación de la NADH formando  $H_2O_2$  y NAD. La HMP entonces es estimulada por una u otra de tres posibles vías (19,

8). La Primera es que se pueda presentar una transhidrogenación ( $\text{NAD}^+ + \text{NADPH} = \text{NADH} + \text{NADP}^+$ ), Para producir la  $\text{NADP}^+$  se necesitaría la HMP. Esto es muy probable en los neutrófilos humanos. La segunda, un leve exceso de Piruvato podría oxidar (en asociación con la  $\text{NADPH}$  Lactato-Deshidrogenasa) el  $\text{NADPH}$  Para llevarlo a  $\text{NADP}^+$  a un PH bajo; y la tercera, algo de  $\text{H}_2\text{O}_2$  generado por la  $\text{NADPH}$  Oxidasa produciría oxidación reducida del GLUTATHION (GSH) Para producir a su vez Glutathión Oxidado (GSSG) el cual a su turno oxidaría la  $\text{NADPH}$  transformandola en  $\text{NADP}^+$ .

Hhora, como son y que pasa con las bacterias destruidas en el interior de la vacuola fagocítica? Aunque las enzimas hidrolíticas (descargadas dentro de la vacuola fagocítica por los gránulos azurófilos) pueden degradar material digerible, incluyendo bacterias muertas, es improbable que ellas sean la mayor causa de muerte microbiana. La actividad bacteriana se debe, de otra parte, a ciertos factores importantes que incluyen: a) el PH ácido en el interior de la vacuola, b) proteínas catiónicas (tales como la fagocitina) de los gránulos azurófilos, c) lisozimas (enzimas líticas provenientes de gránulos específicos), d) lactoferrina (de gránulos específicos), e) aniones superóxidos, radicales

altamente reactivos derivados de una reducción electrónica (disminución de electrones) del oxígeno en el interior de la célula y f) Peróxido de hidrógeno (asociado particularmente con la Mieloperoxidasa ).

Si bien la fagocitosis puede ocurrir en una gama muy amplia de PH, la facilitan las temperaturas corporales altas. Así, pues, la reacción febril en la inflamación favorece este fenómeno. El atrapamiento de una bacteria entre una barrera y la célula de limpieza facilita la fagocitosis al permitir una unión más firme entre la célula y su presa. Por este motivo, las bridas de fibrina en el exudado inflamatorio brindan apoyo eficaz para la fagocitosis. Este fenómeno se torna especialmente importante en los pulmones, en donde los espacios alveolares extensos permiten que las bacterias escapen a los leucocitos hasta que las primeras se tornan incluidas en el coágulo de fibrina (Wood, y col 1946). Varía la susceptibilidad de las bacterias a la fagocitosis. En términos generales, cuando más virulento sea el microorganismo tanto más probable será que resista la fagocitosis. En realidad, la virulencia a menudo guarda relación con la presencia de cápsulas externas de polisacárido que, de alguna manera, dificultan o incluso impiden la fagocitosis.

La importancia de la fagocitosis en las defensas corporales contra las infecciones bacterianas, se comprueba por la susceptibilidad de pacientes que presentan deficiencia de leucocitos en la circulación. Los trastornos clínicos de la índole de agranulocitosis, neutropenia cíclica, leucemia y deflección tóxica de la médula ósea resultante de radioterapia o inmunoterapia supresora, guardan relación con susceptibilidad notablemente mayor a las infecciones microbianas. Estas infecciones a menudo, causan la muerte en dichos sujetos predispuestos.

El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es un componente importante dentro del armamento microbicida de los neutrófilos. En 1967, Seymour Klebanoff mostró claramente que la efectividad del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es potencializada, altamente, por la mieloperoxidasa (de los gránulos azurófilos), y por ciertos iones (I<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>). Cómo trabaja el sistema H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mieloperoxidasas-iones es actualmente no propiamente un misterio, pero no es muy claro. Los microbios pueden ser destruidos por YODINACION (si se usa Iodo) o se pueden formar CLORAMINAS o ALDEHIDOS TOXICOS, cualquiera de los mecanismos puede presentarse. Por tanto no hay duda acerca de la importancia del sistema.

Incidentalmente la célula es enfrentada con un interesante problema técnico durante la fagocitosis: cómo protegerse a sí misma de los efectos del exceso de  $H_2O_2$  libre. Esto aparentemente, se hace de dos formas: una pequeña cantidad puede ser usada en la oxidación de Glutatión Reducido (fig. 8). Pero la mayoría es degradado en el citoplasma por las catalasas.

#### 6. Defectos en la función de los leucocitos.

Por muchos años los investigadores se han preguntado por qué ciertos individuos sufren infecciones repetidas. Recientemente se ha descubierto que muchos de estos pacientes tienen alteraciones en la función normal de los leucocitos. Por ejemplo, los neutrófilos pueden mostrar locomoción anormal o defectos en la fagocitosis.

##### a. Neutropenia.

Es una disminución de los neutrófilos en sangre usualmente ocurre en pacientes con enfermedades que afectan la médula ósea: 1) Leucemias -células malignas se involucran en el tejido hemopoyético normal; 2) Granulocitosis inducida por drogas -se presenta una baja en la cantidad de neutrófilos como una reacción anormal a ciertas drogas (Cloramfenicol, por ejemplo);

3) Neutropenia Cíclica -Una rara y obscura condición en la cual ocurre una baja de neutrófilos en sangre a intervalos regulares de tiempo (el conteo más bajo registrado ha sido a los 21 días). El desorden se asocia con infecciones recurrentes especialmente, en la Piel y en el oído medio.

La neutropenia, sin embargo, se puede hallar en pacientes con defectos severos en la locomoción de los leucocitos (Por ejemplo en el SINDROME DEL LEUCOCITO PEREZOSO), y es quizás, una verdadera inhabilidad de los leucocitos para salir de la médula ósea.

b. alteraciones en la migración y la quimiotaxis.

Los leucocitos de estos pacientes no son propiamente lentos, sin embargo, los sitios inflamados muestran únicamente infiltración leucocitaria esparcida. Tales desórdenes pueden ser clasificados en tres grupos: 1) defectos en las células mismas (disfunciones celulares intrínsecas); 2) defectos verdaderos por presencia de inhibidores de la locomoción; y 3) defectos resultantes de la falta de factores quimiotácticos.

1) Disfunciones celulares intrínsecas.

En este grupo, las células tienen una anomalía fundamental que de alguna manera resulta en una locomoción debilitada. Se ha demostrado en algunos

Pacientes, cierta inhabilidad o incapacidad para responder a los gradientes quimiotácticos.

El Síndrome de Chediak-Higashi -Una enfermedad autosómica recesiva en la cual los leucocitos contienen gránulos azurófilos gigantes. Dichas células muestran locomoción disminuida una degranulación muy baja. Los pacientes con esta enfermedad demuestran una alta susceptibilidad a las infecciones.

El Síndrome del Leucocito Perezoso -Aparentemente es un verdadero defecto primario en la locomoción leucocitaria, se asocia con neutropenia e infecciones recurrentes.

El Síndrome de Job -Una infección de pelo y piel en las mujeres de cabello rojo. Se caracteriza por abscesos recurrentes de staphylococcus.

La Diabetes Mellitus -Es una entidad que muestra locomoción disminuida, la cual es aparentemente corregible mediante la incubación de células en un medio que contenga insulina y glucosa.

## 2) Inhibidores de la Locomoción Leucocitaria.

Factores extrínsecos pueden inhibir la locomoción de los leucocitos.

Inhibidores en el Suero -Cuando se realiza in vitro, el suero de ciertos pacientes inhibe la locomoción

de los leucocitos de individuos normales. Algunos de estos Pacientes no muestran alguna otra característica diferente a infecciones recurrentes, Pero en otros se ha hayado Artritis Reumatoidea (la inhibición Puede ser verdadera Por efectos de los factores complejos reumatoideos en el suero), o elevación de los niveles séricos de IgE.

Drogas -Ciertas drogas (Corticosteroides, derivados de las Quinolinas, Fenilbutazona, etc.) se han reportado como depresoras del movimiento leucocitario.

#### c. Deficiencias de los Factores Quimiotácticos.

Estas son verdaderas deficiencias de los factores quimiotácticos o inactivación de los factores después de que estos son formados.

Deficiencias del Complemento -Deficiencias genéticas o anomalías Pueden afectar a las fracciones C3 ó C5. Los Pacientes con estas deficiencias Podrán mostrar un incremento en la susceptibilidad a la infección, Principalmente Por deficiencias en la capacidad opsonificación debidas a escasez de agentes quimiotácticos. En realidad, en los sitios de infección las fracciones quimiotácticas derivadas del complemento Provablemente no son esenciales Para la infiltraciones leucocitaria, Por que la bacteria Por si

misma libera factores quimiotácticos fuertes.

Inactivadores de los factores quimiotácticos "(CFI)"

-Estos se hallan en Pequeñas cantidades en el suero humano normal; aparentemente, inactivan las fracciones C3 y C5, y también los factores quimiotácticos bacterianos. Sorprendentemente, se han reportado niveles altos de CFI en Pacientes con Enfermedad de Hodgkin. En contraste, niveles bajos anormales se han reportados en Pacientes con Enfisema Pulmonar combinado con alfa 1-antitripsina (deficiencia de alfa 1-antitripsina). Este hallazgo podría ser relevante en la Patogénesis del Enfisema.

#### 7. Alteraciones de la Fagocitosis.

Estas se Pueden subdividir en tres Grupos: a) defectos en la adhesión por opsonización inadecuada del microbio, b) Englobamiento defectuoso; y c) Des cargas defectuosas del contenido granular dentro del fagosoma (alteración en la degranulación).

##### a. Deficiencias en las Opsoninas.

Estas constituyen un grupo importante en la clínica de diversas enfermedades:

"Hipoparaglobulinemia" -Una falta de anticuerpos específicos.

"Deficiencias del Complemento" -Prevalente especialmente, en ciertos Pacientes con falta de

fracción C3. (Nota: los recién nacidos especialmente, si son Prematuros, tienden a ser susceptibles a la infección. Esto puede ocasionar una baja temporal en los niveles del Complemento).

"Enfermedades de las células en Hoz ó media Luna" -tales Pacientes muestran un incremento en la susceptibilidad a la Septicemia Por Pneumococcus (bacteria en la sangre) y la Meningitis Pneumococcica, Por una verdadera falta de Opsoninas específicas.

b. Englobamiento defectuoso.

"Drogas" -Los análogos de la Morfina Pueden causar alteración en la ingestión Por Parte de los fagocitos.

c. Alteración en la DeGranulación.

"El Síndrome de Chediak-Higashi" -Los Gránulos Gigantes del citoplasma fallan en la fusión normal con los fagosomas dando como resultado, una degranulación defectuosa y una descarga disminuida del contenido granular dentro de la vacuola fagocítica.

"Drogas" -La Colchinina, los Corticosteroides y las drogas antimalaria, se han reportado como alterantes de la función degranulativa.

8. Alteraciones en los Mecanismos Microbicidas.

La importancia del sistema de Klebanoff H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mieloPeroxidasa-iones, en la destrucción microbiana

se enfatiza al examinar las causas de la función microbicida defectuosa. Hay dos Posibilidades: a) alteración en la Producción de  $H_2O_2$ , y b) deficiencia de Mieloperoxidasa.

a. Alteración en la Producción de  $H_2O_2$ .

Ocurre en las siguientes condiciones:

"Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC)" -Este es el ejemplo más dramático de alteración en la Producción de  $H_2O_2$ . Se reconoció como entidad clínica en 1957; en 1966 se estableció que la EGC era un verdadero defecto en la acción microbicida de los leucocitos.

La EGC es una enfermedad no hereditaria que usualmente afecta a hombres, los niños con esta entidad sufren múltiples infecciones granulomatosas recurrentes en la Piel, nódulos linfáticos, Pulmones (Pneumonia), huesos (Osteomielitis), etc. La mayoría mueren antes de los 7 años.

El mayor defecto en los Pacientes con EGC es que sus leucocitos muestran una falla en la actividad metabólica que usualmente acompaña a la fagocitosis. Esta falla es básicamente, una verdadera falta de NADH Oxidasa en las células (Fig. 8), las células por consiguiente, no fabrican  $H_2O_2$  y esto ocasiona, a su vez, una falla en el sistema microbicida  $H_2O_2$ -Mieloperoxidasa-iones. Ciertas bacterias producen,

normalmente, catalasa (la cual destruye el  $H_2O_2$ ), sin embargo, otras bacterias no la producen.

De manera interesante, los pacientes con EGC desarrollan serias infecciones con bacterias productoras de catalasa (*Staphylococcus aureus*, por ejemplo), más no con bacterias no productoras de catalasa (como el *Pneumococcus*, por ejemplo). Esto ocurre porque las bacterias no productoras de catalasa se encargan de "suicidarse"; ellas producen suficiente  $H_2O_2$  libre por el sistema  $H_2O_2$ -mieloperoxidasa-iones. De otra parte, la catalasa hecha por las bacterias productoras de catalasa, destruyen las pequeñas cantidades de  $H_2O_2$  que la bacteria produce y de este modo salvan su vida.

"Deficiencia de Glucosa 6-Fosfatodeshidrogenasa (G6PD)"

-Esta condición es otra posible causa de producción defectuosa de  $H_2O_2$  en las células. Sin embargo, tales pacientes solo tienen problemas serios con infecciones si la G6PD está en niveles cercanos a cero.

"Drogas" -La Hidrocortisona y ciertas sulfonamidas pueden interferir con la producción de  $H_2O_2$  en los leucocitos. Este mecanismo (asociado con alteraciones en la locomoción y en la degranulación), puede ser el responsable para la predisposición a la infección que se encuentra en pacientes con terapia corticosteroide

Prolongada.

b. Deficiencia de Mieloperoxidasa (MPO).

Hunque en algún momento se asoció con infecciones recurrentes tal defecto no conduce usualmente a graves alteraciones. La mieloperoxidasa coadyuva con el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en la función microbicida. Por consiguiente, una falta de MPO puede llevar a una acumulación intracelular de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> incrementada que actúa directamente como un agente bactericida.

El estudio de los defectos en la función leucocitaria es un campo de extraordinario interés. Con seguridad, puede predecirse una gran expansión en el número y clases de los defectos que serán reportados en los próximos años y existe la esperanza de encontrar las respuestas a las incógnitas de los mecanismos involucrados para poder aplicar mejoras en la terapia correctiva de estas alteraciones.

### III. MEDIADORES QUÍMICOS DEL PROCESO INFLAMATORIO.

La reacción inflamatoria es una respuesta y sus dos Principales agentes son los vasos sanguíneos y las células. Pero, la pregunta clave es, cómo los vasos y las células -que circundan el área lesionada- reciben la orden de responder?

Esto puede darse por dos clases de mensajes ordenativos que también conocemos y que son: los nervios y por medio de agentes químicos. Ambos están presentes pero la vía química es la más importante. Los mensajeros químicos son conocidos generalmente como los MEDIADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA y se pueden subdividir en Mediadores Exógenos (vienen del exterior del cuerpo) y Mediadores Endógenos (vienen del interior del cuerpo). Los Principales dentro de los mediadores exógenos son los productos bacterianos los cuales pueden ser los responsables directos de la alteración vascular o de la alteración leucocitaria y cuyo papel es preponderante a la infección. Los mediadores endógenos, sin embargo, son los de mayor interés e importancia y su estudio se desglosará a continuación.

La historia de los mediadores endógenos comienza en los años 20s con el clásico experimento de Sir Thomas Lewis en Londres.

Cuando la piel de experimentación fue "firme y fuereamente injuriada" con un instrumento como" sucedieron tres cosas:

1) Una reacción roja apareció unos segundos después a lo largo

de la línea de Presión, Lewis atribuyó esto a una dilatación local de los Pequeños vasos sanguíneos del área.

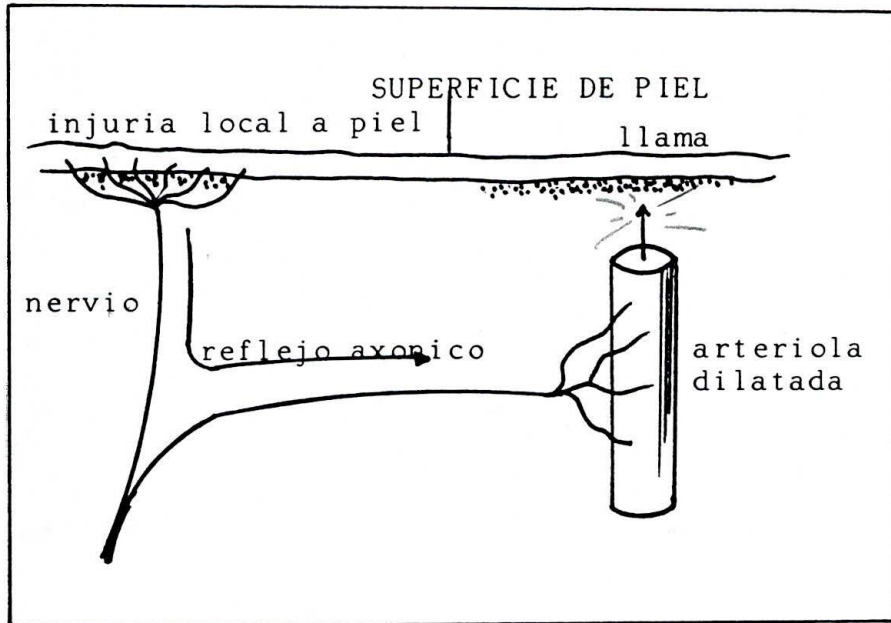
2) Una intensificación de la Primera reacción mas un halo rojo brillante se desarrollo 15 a 30 segundos después comprometiéndolo algunos centímetros mas de la línea inicial de Presion (Fig 9), esto aparentemente era el resultado de una dilatación arteriolar.

3) Un edema local Particularmente llamado roncha se observó más o menos a los 3 minutos, esto debido al incremento de la Permeabilidad vascular.

Lewis llamó a esta secuencia LA TRIPLE RESPUESTA. Postuló que un mediador difundible como la histamina o sustancia H se libero en los tejidos en la zona injuriada. Este mediador actuó directamente en los vasos sanguíneos locales Produciendo el enrojecimiento y después la roncha. Lewis Pensó que, además, se involucraban reflejos axónicos en las reacciones vasculares que finalmente indujeran la dilatación arteriolar.

De una forma u otra, aún hoy, el mecanismo exacto no se puede asegurar con respecto a mayor Participación de uno u otro sistema (reflejos axónicos, mediadores químicos) Pero sí se sabe de la Presencia de ambos en la reacción inflamatoria; y lo importante es que Lewis, confirió la creabilidad científica al concepto de los mediadores en el campo de la inflamación.

fig 9



esquema del reflejo axonico



Los mediadores endógenos se Pueden clasificar Para su estudio en dos grandes grupos: los que Proviene del Plasma y los que Proviene de los tejidos.

#### A. Factores Plasmáticos.

El Plasma contiene 3 sistemas Productores de mediadores interconectados entre sí (Fig. 18).

1. El sistema de las Kininas.
2. El sistema del Complemento.
3. El sistema de Coagulación.

##### 1. Sistema de las Kininas.

En 1955 Sir Ashley Miles y Don Wilhelm descubrieron que el factor inductor de la Permeabilidad se Produjo cuando el suero fue diluido, y lo llamaron FACTOR "PF/dil.". Sin embargo, Posteriormente, observaron que el Paso Para el desarrollo de este factor no fue la dilución sino el contacto del suero con los tubos de vidrio en los cuales se hicieron los Preparados. Margolis entonces, mostro que el vidrio liberaba factor Hageman remanente del Preparado (factor XII del sistema de coagulación) y que su Presencia conllevaba a la formación de Kininas.

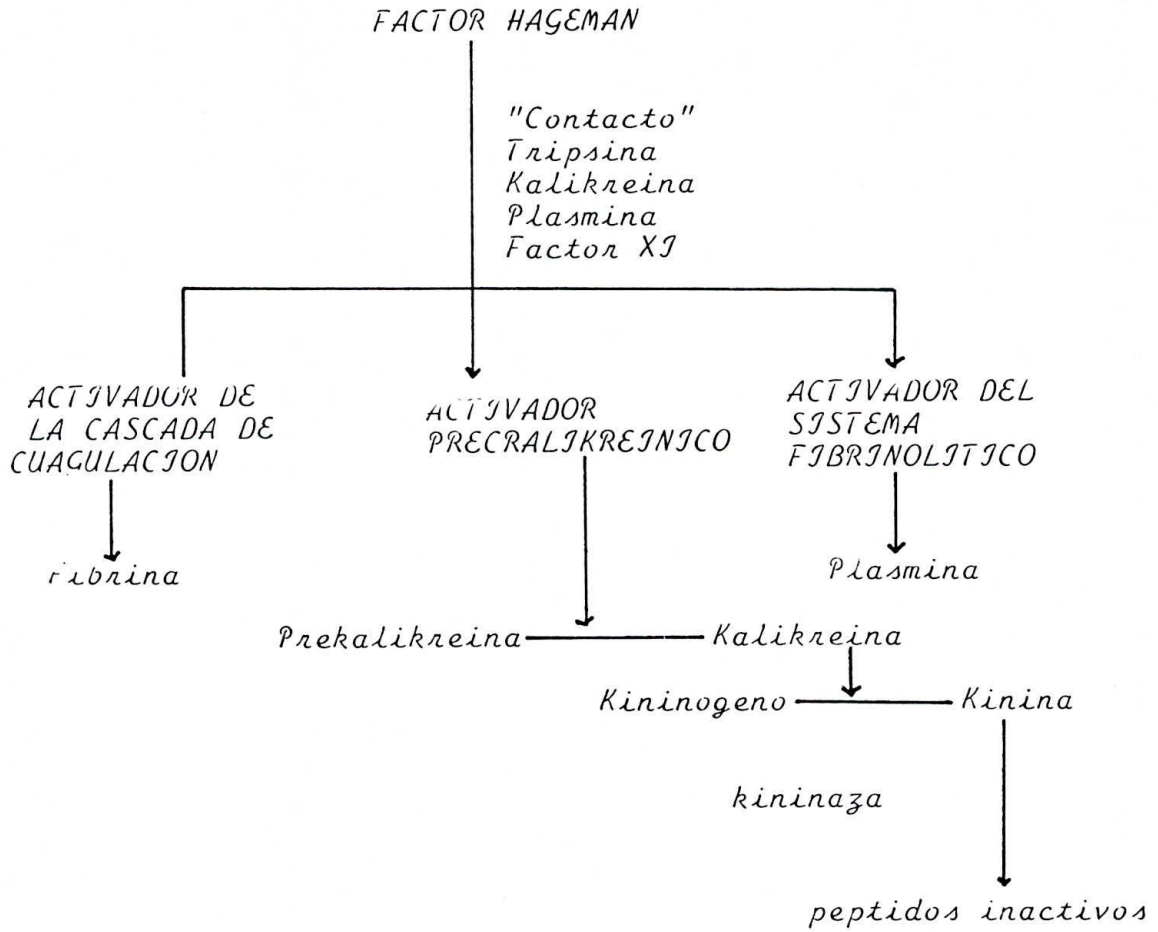
Cuales son los Pasos en la Producción de las Kininas? Un

esquema básico del sistema se muestra en la fig. 11.

Debe recordarse que la secuencia de las Kininas y la activación del Complemento consiste en una serie de Pasos enzimáticos en los cuales hay una amplificación progresiva en el número de moléculas involucradas. Se inician de pequeños orígenes y terminan con la Producción de gran cantidad de moléculas finales -en este caso, las Kininas-. Las Kininas se originan cuando el factor Hageman se activa por contacto con alguna de las sustancias del huésped; incluyendo cristales, caolín, colágeno, membrana basal, cartílago, tripsina, Kalicreína (un componente posterior del sistema), Plasmina (la enzima que disuelve la Fibrina), factor XI de la coagulación y lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas). El factor Hageman tiene tres efectos importantes: el primero es disparar la cascada de la coagulación (por activación del factor XI), el segundo es iniciar el Sistema Fibrinolítico (por activación del activador del Plasminógeno el cual convierte el Plasminógeno en Plasmina), y el tercero es que es un "activador Prekalicreínico" (PKH), que convierte la Prekalicreína en Kalicreína. Está entonces, a partir del Kininógeno produce una Kinina llamada: BRADIKININA. La Bradikina es un péptido formado por nueve aminoácidos. Tiende a ser rápidamente lisada por las Kininasas las cuales son peptidasas presentes en el plasma y los

FIG11

SISTEMA DE PLASMA-KININA



tejidos.

¿Cuáles son los efectos de la Bradikinina? En muy bajas dosis causa:

- 1) baja contracción (de ahí el nombre BRADIKININA) de ciertas clases de músculo liso In Vitro.
- 2) Dilatación de los vasos sanguíneos In Vivo (induce una baja de Presión arterial si se inyecta intravenosamente).
- 3) Dolor cuando se aplica en la base de una ampolla o en la Piel.
- 4) Incremento de la Permeabilidad vascular en los sitios inyectados.

La Bradikinina no atrae leucocitos cuando se usa el sistema de Boyden Para test de seguimiento. En contraste, se ha afirmado que la Kalicreína y el activador del Plasminógeno son quimiotácticos Para los neutrófilos y los fagocitos mononucleares.

La otra Kinina importante es la LISILBRADIKININA o CHLIDINA que contiene 18 aminoácidos, se Presenta de manera natural en el Plasma al igual que la Bradikinina, en forma de los Precursores inactivos llamados Sininógenos en la fracción de globulina alfa-2.

## 2. Sistema del Complemento.

En 1910 Friedberger incubó suero fresco con precipitados antígeno-anticuerpo y lo inyectó dentro de la circulación de un animal. El animal rápidamente desarrolló una reacción severa muy semejante a una anafilaxis sistémica. (El suero contenía obviamente, una toxina (Friedberger la llamó ANAFILOTOXINA).

Reconoció que esta toxina provocó una reacción anafiláctica, lo cual, originó una liberación masiva de Histamina y otros mediadores por parte de los mastocitos y los basófilos. Este suero se usó entonces para inducir: a) contracción de músculo liso in vitro, b) daño vascular local si se inyectaba en la piel (subcutáneo), c) atracción de leucocitos (por el sistema de Boyden).

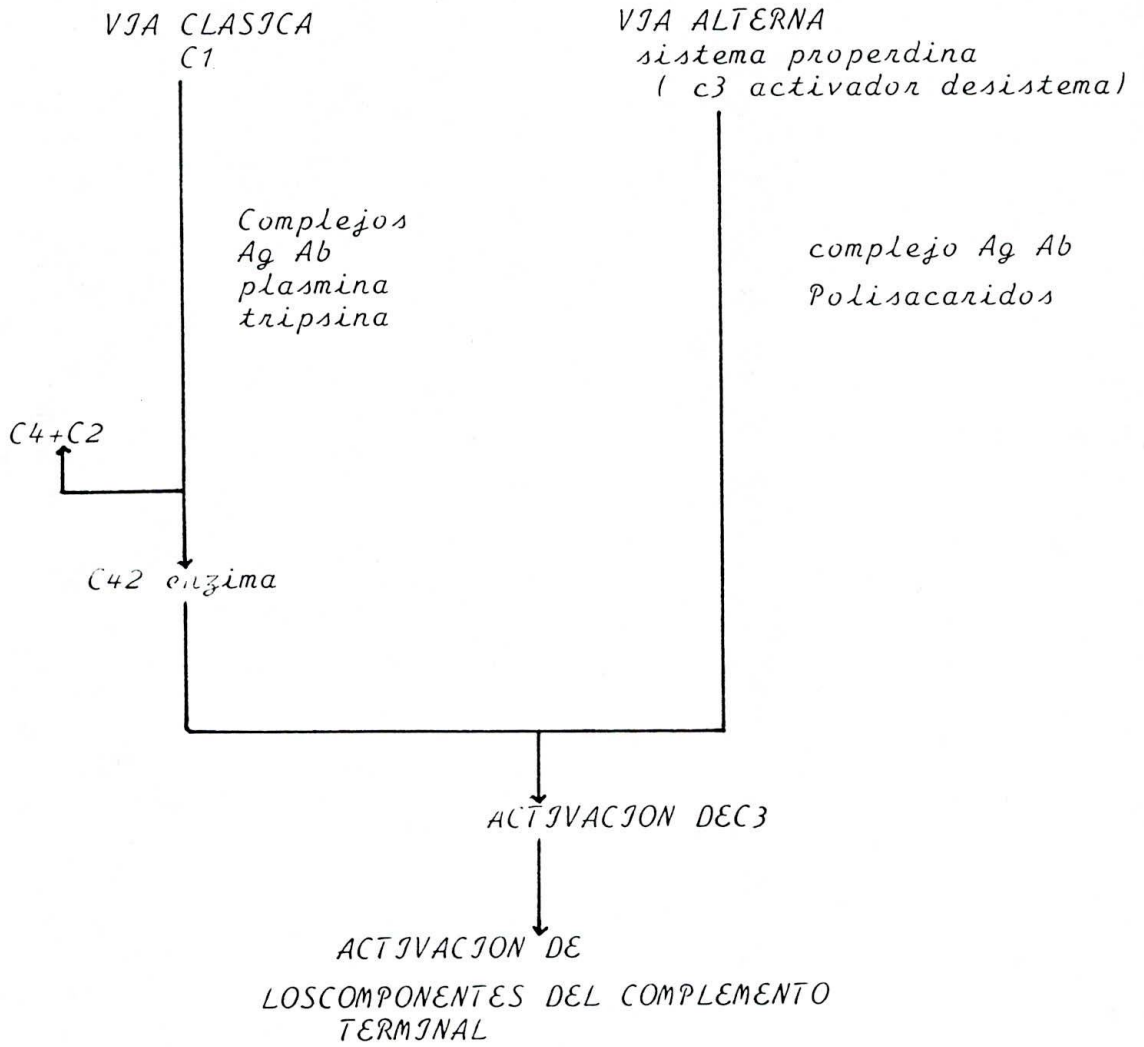
Todas estas reacciones se presentaron por interacción de los complejos antígeno-anticuerpo con el sistema del Complemento en el suero.

¿Qué es el sistema del Complemento? Es un sistema conformado por nueve fracciones principales, su secuencia clásica, al igual que en el sistema de las Kininas, es muy interesante e involucra una amplificación progresiva en el número de moléculas en cada uno de sus pasos. El primer componente C1 (tiene 3 subunidades: C1q, C1r, C1s) es activado por los complejos inmunes para formar la C1 esterasa, la cual

a su turno, actúa sobre C4 y luego sobre C2. Esto produce la enzima C42 (llamada también C3 Convertasa), la cual divide a C3 en dos fragmentos: el C3a (que se libera en el medio) y el C3b que se une a la superficie de la célula formando la enzima C423. Esta interactúa con C5, luego con C6 y C7 produciendo el complejo C567 el cual finalmente, se une a C8 y C9 lo que conduce a lesión de la membrana y lisis de la célula. Esta vía clásica, que involucra a C1, C4 y C2 con la producción de C3 Convertasa, es activada por la mayoría de complejos antígeno-anticuerpo y por ciertos agentes no inmunológicos como la Plasmina y la tripsina.

En ciertas circunstancias C3 puede ser activado sin involucrar a C1, C4 y C2. Esto ocurre cuando se dispara el sistema de la Properdina del suero (mecanismo descrito originalmente por Pillemer y col. en 1954 y recientemente redescubierto como el "Sistema C3-Activador"), (19,12). Por ejemplo, cuando hay alteración del suero con ciertas clases de complejos antígeno-anticuerpo, varios polisacáridos, lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas) o veneno de cobra. En esta "Vía Alternativa" varios componentes séricos como la Properdina, el factor H, el factor B, etc. se han identificado plenamente. Pero los pasos de su activación no se han definido de manera clara.

FIG12

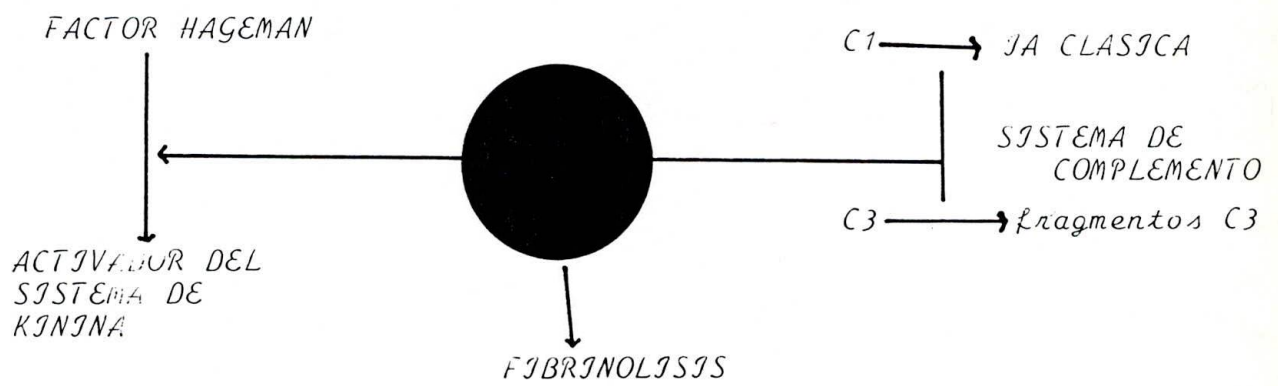


De otra Parte, el sistema del Complemento se mantiene controlado de dos formas: a) algunos de sus componentes enzimáticos son inestables, y b) el suero contiene varios inhibidores o activadores. Por ejemplo, el inhibidor C1 Esterasa (el cual está ausente en Pacientes con Edema Angioneurótico Hereditario) y el inactivador C3 (el cual actúa controlando ambas vías, la clásica y la alterna).

¿Qué hace el Complemento en la Inflamación? Es bien sabido que el sistema del Complemento sérico juega un papel importante en la respuesta inflamatoria. Particularmente (Pero no exclusivamente), en las reacciones inmunológicas que involucran Complejos antígeno-anticuerpo. La razón para esto es que los productos biológicamente activos del sistema son liberados de los componentes o fracciones después de la activación de la secuencia, sea esta la clásica o la alterna. Tales productos pueden ser producidos también por acción directa de varias "enzimas extracomplementarias" de cualquiera de las fracciones C3 o C5 (Fig. 13). Los productos en mención básicos son:

a) Fragmentos C3 - Los cuales son de bajo peso molecular y son liberados durante la activación del Complemento o durante la división de C3 por parte de la Plasmina, la Tripsina, las Proteasas Bacterianas o las "enzimas

FIG15



C3-divisoras" que se hallan en varios tejidos.

b) Fragmentos C5 -Los cuales también son de bajo peso molecular y son liberados durante la activación de la cascada del Complemento o durante la división de C5 por la tripsina, proteasas bacterianas o "enzimas C5-divisoras" que se encuentran en los lisosomas de los neutrófilos, plaquetas, y de pronto en otros tipos de células.

c) Complejo C567 -De alto peso molecular y producido solo durante la activación secuencial del sistema del Complemento.

d) C-Kinina -Es un péptido de la kinina (derivado posiblemente de la división de C2) que ha sido aislado del plasma de pacientes con edema anafilatoxémico hereditario.

Los efectos en el proceso inflamatorio del sistema del Complemento son:

a) Incremento de la permeabilidad vascular: Esto ha sido atribuido a la formación de anafilatoxinas en el suero -la actividad anafilotóxica se ha encontrado en las fracciones C3a y C5a. Actúan principalmente sobre los agentes liberadores de histamina. Si se inyectan en la piel humana inducen enrojecimiento local y daño vascular, en tales estudios C5a ha demostrado ser 1000 veces más activo que C3a.

b) Atracción quimiotáctica de leucocitos: Este es

Probablemente el efecto más importante. Hurley y Spector dieron la primera indicación real de que los factores quimiotácticos podrían derivarse de componentes séricos. En 1961 observaron una rápida y masiva infiltración de neutrófilos en la piel de ratas inyectadas con suero incubado previamente. Ellos propusieron que un factor tisular actuaba sobre el sustrato sérico para producir algo que generara la migración leucocitaria. En 1962 Boyden publicó su método de membrana-filtro para evaluar la actividad quimiotáctica de sustancias en solución y demostró que, el factor quimiotáctico fue producido por la interacción de complejos antígeno-anticuerpo con el suero. Hurley, posteriormente, uso el sistema Boyden para demostrar la actividad quimiotáctica del suero que había activado con fragmentos de tejido; subsecuentemente, confirmó (por observación directa de la locomoción celular en las preparaciones) que los neutrófilos fueron atraídos hacia los fragmentos de tejido que se habían incubado en suero fresco.

Es claro ahora, que la actividad quimiotáctica encontrada en estos primeros experimentos se debió al sistema del complemento. Sin embargo, se presentaron conflictos en la literatura acerca de cual de los productos del complemento era el más importante en la quimiotaxis. Peter Ward y col.

Propusieron que C567 fue el agente quimiotáctico que se produjo cuando los complejos antígeno-anticuerpo interactuaron con el suero.

No obstante, trabajos posteriores de Sorokin y col. y Snyderman y col. sugirieron que los fragmentos de C5 fueron los más importantes en tales circunstancias. Esta observación favoreció a los fragmentos de C5 como los mejores factores quimiotácticos derivados del Complemento, aunque, los fragmentos de C3 y el complejo C567 también pueden ser agentes quimiotácticos en ciertas situaciones.

Cuando un tejido lesionado interactúa con el suero, los factores quimiotácticos que se forman se pueden derivar de C3 y C5 por que las enzimas que actúan sobre estas fracciones se encuentran en varios tipos de células en algunos estudios clínicos. Mart y col. han encontrado fragmentos C3 quimiotácticos en infarto de miocardio reciente y en el fluido sinovial de pacientes con cierto tipo de artritis no reumatoidea. Los factores quimiotácticos C5 (C567) se hallaron también en fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea y alteraciones inmunológicas de los vasos sanguíneos.

Hasta ahora se ha discutido la quimiotaxis de neutrófilos, pero que pasa con respecto a otras clases de leucocitos? Algunos experimentos basados en el sistema Boyden indican

Que el suero incubado con complejos antígeno-anticuerpo también es quimiotáctico para fagocitos mononucleares y para eosinófilos. De manera interesante, se ha visto que el tratamiento de suero fresco con bacterias incubadas de *Mycobacterium tuberculosis* conduce a la formación de actividad quimiotáctica para los fagocitos mononucleares. Esto podría ayudar a explicar la infiltración persistente de macrófagos en las lesiones tuberculosas.

Otros efectos del complemento son, por ejemplo, leucocitosis inducida por fragmentos C3 (debido a que se provoca una liberación de neutrófilos de reserva de la médula ósea); y la inducción por fragmentos C5 de liberación de enzimas lisosómicas de los neutrófilos.

### 3. Sistema de Coagulación.

Existen dos mediadores inflamatorios potenciales derivados del sistema de coagulación: a) Los FIBRINOPEPTIDOS (liberados de las moléculas de fibrinógeno por la acción de la trombina durante la coagulación). Estos pueden inducir un daño vascular y ser quimiotáctico para los neutrófilos. b) Productos de degradación de la fibrina (liberados durante la proteólisis de la fibrina por la plasmina) que pueden ser quimiotácticos buenos para los neutrófilos.

Tales mediadores Podrian contribuir a la respuesta inflamatoria en ciertas enfermedades que son inhibidas, por tratamiento con anticua9ulantes. Estas enfermedades incluyen ciertas clases de lesiones glomebularnes y reacciones de hipersensibilidad retardada.

#### 4. Interrelación entre el Sistema de las Kininas, el Sistema del Complemento y el Sistema de Coagulación.

La interacción entre estos tres sistemas conforman lo que apropiadamente Oscar Ratnoff denominó: "LA MRRKHHH IEJIDH". El esquema que ilustra estos enlaces (f19.14) nos muestra lo terrible de este complejo. Sin embargo, es sencillo de entender si se observan Primero los efectos de la PLASMINH (un tipo de enzima generada por el Plasminógeno después de la activación del factor Hageman o por una interacción entre otros agentes tales como factores bacterianos, factores urinarios o factores celulares como por ejemplo, neutrófilos o ciertas células endoteliales). Realmente la mayor de las interconexiones ocurre a través de la Plasmina de la siguiente forma (f19 15): a) esta digiere el Fibrinógeno y la Fibrina (fibrinolisis). b) Precipita un mecanismo de retroalimentación (Feed-Back) para activar el factor Hageman (particularmente generado por la producción de Kininas). c) activa a C1 para formar C1 estearasa (en la vía clásica de la cascada del



complemento), d) actúa sobre C3 Para Producir fragmentos C3 Quimiotácticos y anafilotóxicos.

Otros enlaces o reacciones de LH MKRHNH: la Kalicreína y el factor XI de la coagulación activan el factor Hageman. Sumado a esto la activación del sistema de las Kininas Produce algo llamado el "Fragmento K<sub>H</sub>" que, aparentemente, ayuda a la C1 esterasa en la Producción de C3 convertasa. Parece que la activación del sistema del Complemento Puede afectar al factor Hageman; más específicamente, dispara el sistema de la coagulación, una reacción que Podría explicar Por que ciertas enfermedades renales inmunológicamente inducidas están asociadas con coagulación intravascular y depósitos de Fibrina en el Glomerulo.

Es de notable importancia que la mayor Parte de la información acerca de estas vías y sus reacciones se ha obtenido de estudios In Vitro. No todas las observaciones y los estudios se han Podido realizar In Vivo. La mejor ilustración de esto es la deficiencia del factor Hageman. El Plasma de Pacientes con esta alteración coagula bastante mal en tubos de vidrio Pero estos Pacientes Por si mismos usualmente no tienen una tendencia Particular a sanar. De hecho, Mr Hageman murió de Tromboembolismo

Pulmonar. Es interesante también, que tales pacientes muestran respuestas inflamatorias normales. Esto indica que la Bradikinina es un mediador inflamatorio insignificante en humanos, o que la actuación de las Kininas puede ocurrir in vivo sin la presencia del factor Hageman, o que otros mediadores puedan asumir el papel de la Bradikinina cuando es necesario.

##### 5. Edema Hngioneurótico Hereditario.

Es importante conocerlo de una forma particular, aunque esta sea una visión general de sus características, porque en el desarrollo de los mediadores químicos lo hemos mencionado con alguna frecuencia.

El Edema Hngioneurótico Hereditario es una alteración hereditaria caracterizada por episodios recurrentes de edema, a menudo provocados por stress emocional. El edema se puede presentar en la piel, el tracto gastrointestinal (produciendo dolor), y/o en la laringe (algunas veces sofocando a ahogando al paciente). Esta enfermedad es debida primariamente a una deficiencia de inhibidor de C1 esterasa en el suero. Como se causa el edema? Ademas de su efecto sobre la C1 esterasa el inhibidor inhibe normalmente la formación y la actividad de la Kalicreína y la Plasmina. El concepto mas popular es que el ataque edematoso se produce por un episodio de activación de la

Plasmina, la cual, en ausencia del inhibidor; induce lo siguiente: 1) Activación del factor Hageman conllevando una Producción descontrolada de Bradikinina, 2) Activación de C1 generando una activación subsecuante y descontrolada del complemento (coadyuvada por el fragmento KF) con la Producción de C-Kinina ( con actividad similar a la de la Bradikinina) y quizás de anafilotoxinas por fragmentos C3a y C5a (aunque la Histamina libera verdaderamente las anafilotoxinas, es poco probable que juegue papel importante ya que las drogas antihistamínicas no afectan el ataque). Por consiguiente, esta entidad se relaciona con una "forma inflamatoria" de edema.

Esta idea del papel central e importante de la Plasmina en la fisiopatología del Edema Angioneurótico Hereditario esta firmemente soportada por la observación realizada sobre el Acido E-Amino Caproico el cual, inhibe la conversión de Plasminogeno en Plasmina y cuyo manejo terapéutico previene el ataque.

#### B. Factores tisulares.

Estos factores pueden clasificarse en dos grupos (fig. 10):  
1) Aminas vasoactivas, 2) acidos Lipídicos, 3) Componentes lisosomales, 4) Productos Linfocitarios y 5) Otros.

FIG10

CLACIFICACION DE LOS MEDIADORES ENDOGENOS DE LA INFLAMACION

ORIGEN	GRUPO PRINCIPAL	MEDIADOR PRINCIPAL
Plasma	sistema de kinina	bradiquinina
	sistema de complemento	fragmento C3 fragmento C5 fragmento C567
	cuagulación	fibrinopeptidos degradación de productos de fibrina
Tejidos	aminas vasoactivas	histamina 5-hidroxitriptamina
	acidos lipidicos	reacción lenta de sustancias anafilacticas prostaglandinas
	componente lisosomal	proteinas cationicas protearas acidas protearas neutrales
	productos linfositicos	factor inhibitorio de la migración factores quimiotacticos linfotoxinas Factores reactivos de piel factores mitogenicos
	otros	pirogenos endogenos factores leucocitarios

## 1. Aminas Vasoactivas.

La Histamina (Beta-Imidazol-Etilamina) se encuentra en los Granulos de los mastocitos en los vasofilos y en las Plaquetas, y también en la región farietal del estomago. La serotonina (5-Hidroxitriptamina) a su vez, esta en los mastocitos (de ratas y ratones, y en las Plaquetas; como también en la mucosa intestinal y del cerebro.

Los mastocitos (en aleman, Masten significa "engordar" o "rellenar") estan Principalmente en el tejido conectivo. Se descubrieron en 1877 Por Paul Ehrlich cuando este notó que ciertas células tenían metacromáticamente (rojo) con colorante azul violeta. Esta reacción metacromática se debia a la Presencia de mucopolisacáridos sulfatos en los Granulos citoplasmáticos de estas células. Tales Granulos se ven en las micrografías electrónicas densos u oscuros, contienen heparina (un acido mucopolisacárido con buenas Propiedades anticoagulantes) y varias Proteinas y enzimas. Cuando los mastocitos son enjuriados o apropiadamente activados ocurre la degranulación ya sea Por extrusión de los Granulos o Por descarga del contenido Granular en el medio circundante. Cabe en este momento, entonces, la Pregunta: ¿Cuál es la función fisiológica de los mastocitos? La respuesta realmente no se conoce; sin embargo, se han Propuesto cantidad de teorías empezando

Por una función de secreción (liberando heparina en la sangre) y continuando con la endocitosis (Por incorporación y detoxificación de Histamina). No obstante, existe una duda, esta básicamente se refiere a que los productos mastocitarios estén involucrados en la inflamación y en las reacciones anafilácticas. Una entidad clínica en la cual los mastocitos juegan un papel importante es la URTICARIA PIGMENTOSA. Los pacientes con esta condición patológica tienen grandes cantidades de mastocitos en su piel (acompañados por pigmentaciones) y desarrollan rápidamente manchas (urticaria o "enjambres-mariposas" de ronchas) debido a que una irritación mecánica suave de la piel es suficiente para causar la degranulación de los mastocitos.

Las aminas (y otros productos) son liberados de los mastocitos en respuesta a: 1) Injuria física-trauma mecánico, calor, irradiación. 2) Ciertos agentes químicos-liberadores de Histamina (tales como el 48/80), toxinas, venenos de serpiente, venenos de abejas, tripsina, dextran, PolivinilPirrolidona (PVP) y quizás otros agentes relacionados con la respuesta inflamatoria, como la proteína lisosomal catiónica de los neutrófilos. 3) Procesos inmunológicos-antígenos de anticuerpo homocitotrópicos (IGE)-Células sensibilizadas o expansión a anafilotoxinas (C3a y C5a).

La liberación Por Parte de las Plaquetas (reacción de liberación Plaquetaria) ocurre en respuesta a varios estímulos: la trombina, el colágeno, los complejos antígeno-anticuerpo, las superficies de gamma-globulina, veneno de serpientes, epinefrina y HIF. Además, las aminas se Pueden liberar de las Plaquetas Por un Proceso llamado: LIBERACION DE HISTAMINA LEUCOCITO-DEPENDIENTE. El antígeno reacciona con la IGE en la superficie de los basófilos circulantes los cuales, liberan el "Factor Activador de las Plaquetas" (PAF) al tiempo con las aminas; se ha Propuesto que la liberación de Histamina leucocito-dependiente Por Parte de las Plaquetas, ayuda a la aparición de complejos antígeno-anticuerpo circulantes en las arterias (causando arteritis) o en los glomerulos (Produciendo un tipo de glomerulonefritis).

Los mecanismos involucrados en estas reacciones de liberación son bien interesantes. De Particularidad importancia y relevancia clínica es la liberación que se Presenta en la anafilaxis sistémica, con el ataque rápido y Potencialmente letal de broncoespasmo, edema laríngeo y/o shock. Esta Puede ocurrir cuando alguien sensible a un antígeno la Penicilina Por ejemplo, es expuesto inadvertidamente al antígeno. En tales casos, el anticuerpo homocitotrópico (IGE en humanos) se une a la

superficie de los mastocitos y basófilos. Entonces, si estas células son expuestas al antígeno injuriante, las moléculas del antígeno forman puentes entre las moléculas de IgE adyacentes. Esto genera una serie de eventos bioquímicos intracelulares que dan como resultado la secreción de mediadores. Los principales mediadores liberados en esta reacción, se pueden subdividir en dos grupos: 1) mediadores preformados (presentes en los granulos de los mastocitos y listos a ser liberados en segundos), que incluyen histamina y un "factor quimiotáctico de anafilaxis para eosinófilos" ECF-H (un péptido ácido, con peso molecular de 500 aproximadamente que atrae eosinófilos cuando se evalúan con el sistema Rosden). 2) Mediadores sintetizados nuevamente (no detectados antes de la estimulación, pero sintetizados rápidamente y que son liberados pocos minutos antes de la reacción antigénica): estos incluyen "sustancias de reacción lenta anafiláctica" (SRS-H) y "factor activador de las plaquetas" (PAF).

Así, es posible que las prostaglandinas también sean liberadas en tales reacciones.

La liberación de ciertos de estos mediadores (SRS-H, por ejemplo) se puede inhibir si los niveles intracelulares de AMP cíclico se incrementan por tratamiento con agentes

Beta-Adrenérgicos (Epinefrina, IsoProterenol), metilxantinas (teofilina) y ciertas Prostaglandinas (PGE1) (Fig. 16). Esto explica, probablemente, porque la epinefrina, el isoProterenol, la teofilina y otras drogas similares se usan a menudo clínicamente en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Cuáles son los efectos inflamatorios de las aminas vasoactivas? La Histamina y la Serotonina producen contracción del músculo liso y ambas incrementan la permeabilidad vascular. Sin embargo, ninguna tiene algún efecto quimiotáctico sobre los leucocitos de acuerdo al sistema Boyden. Además la Histamina es un poderoso vasodilatador de capilares y venulas por acción directa sobre los esfínteres metaarteriolarés y capilares sin intervención neurogénica y produce también dolor y prurito en la piel.

La serotonina, de otra parte, es producida en exceso por algunos tumores cromafines causando el llamado SINDROME CARCINOIDE el cual se caracteriza por episodios de enrojecimiento cutáneo, diarrea, broncoespasmo, lesiones del corazón derecho y pelagra por déficit de triptófano.

FIG16

LA LIBERACION DE MEDIADORES  
ES INHIBIDA SI EL CICLO  
AMP INTRACELULAR ES AUMENTADO

Estimulación con agentes Beta adrenergicos  
(ejm epinefrina o adrenalina)

↓  
incrementado del ciclo AMP

← inhibición de fosfodiesterasas  
por methylxantinas (ejm teofilina)

↓  
Disminución de fosfodiesterasa



La Histamina se obtiene por decarboxilación de la Histidina, ya sea en los tejidos o por parte de las bacterias en el intestino. La Serotonina es una amina vasoactiva derivada del triptófano.

## 2. Acidos Lipídicos.

Este grupo incluye básicamente:

### a. SRS-R (Sustancia de Reacción Lenta Anafiláctica).

En 1938 Feldberg y Kellaway encontraron que durante la perfusión de conejillos de indias o pulmones de gato, el tratamiento con veneno de cobra condujo a algo que ellos llamaron "Sustancia de Reacción Lenta (SRS)" en el flujo.

Esta SRS se caracterizaba por su peculiaridad de producir contracción lenta y prolongada en preparados de músculo liso, en contraste con los efectos más rápidos y transitorios de la Histamina.

Kellaway y Trethewie descubrieron entonces una sustancia farmacológicamente similar en el flujo inmunológico pulmonar de conejillos de indias tratados con antígenos específicos in vitro. Brocklehurst propuso el término "Sustancia de Reacción Lenta Anafiláctica (SRS-R)" para distinguirla de la SRS producida por mecanismos no inmunológicos. (Nota: es posible que tal sustancia no inmunológica -SRS- la

conformen en esencia, las Prostaglandinas).

SRS-H es un ácido lipídico que contiene sulfuro, su peso molecular es de 400 aproximadamente. Como se mencionó antes se libera de células apropiadamente sensibilizadas que han sido activadas por antígenos. Los estudios más importantes en este campo son los realizados por el grupo de Frank Husten en Boston, sobre los efectos de la activación antigénica en fragmentos de pulmón humano sensibilizados pasivamente in vitro con IGE. Incidentalmente, tal liberación de SRS-H se acompaña por liberación de otros mediadores: Histamina, Factor Quimiotáctico de Quilaxia Para Eosinófilos (ELF-H), factor activador de las plaquetas (PAF) y Prostaglandinas.

En la Quilaxia, el efecto más importante de SRS-H es, probablemente, la contracción del músculo liso bronquial causando estrechez y obstrucción de las vías aéreas. SRS-H también puede potencializar los efectos de la Histamina en el Edema Laríngeo y la Broncoconstricción. Puede inducir lesión vasculación vascular pero no tiene actividad quimiotáctica para los leucocitos.

El examen histológico de tejidos de Pacientes con reacciones alérgicas revela la Presencia de grandes cantidades de eosinófilos, desde su aparición ni la Histamina ni la SKS-H fueron Quimiotácticas Para eosinófilos; al realizar un estudio sobre el mediador responsable se descubrió el Factor Quimiotáctico de Eosinófilos Para Eosinófilos (ECP-H). Los eosinófilos humanos (no los neutrófilos) contienen grandes cantidades de Hril-Sulfatasa, la única enzima conocida capaz de destruir la SKS-H. La infiltración de eosinófilos puede ser, por consiguiente, la forma como el organismo se protege a si mismo de los efectos deletéreos del exceso de SKS-H.

b. Prostaglandinas (P<sub>9</sub>).

En los últimos años se ha Presentado un gran interés con respecto a las Prostaglandinas. Ellas son una gran cadena de 20 componentes que se sintetizan en las células a Partir de ácidos grasos Polinsaturados. Pertenecen a varios Grupos (E, F, B, H, etc) con base en su estructura. Aunque prácticamente se encontraron todas en el cuerpo, su importancia como agentes farmacológicos aun no ha sido definida claramente.

Es posible que las Prostaglandinas estén involucradas, de alguna manera, en el Proceso inflamatorio; así, la

mejor actividad de las Prostaglandinas se encontro en el exudado inflamatorio; son liberadas por los neutrofilos durante la fagocitosis. Los efectos inflamatorios hasta ahora reportados son:

1) Incremento de la Permeabilidad Vascular: -La Prostaglandina E1 y la Prostaglandina E2 inducen dano vascular cuando se inyectan en la Piel humana o en ratas (Quizas actuando por induccion de la Histamina liberada por los mastocitos).

2) Actividad Quimiotáctica: -Se ha afirmado que la Prostaglandina E1 atrae neutrofilos por el sistema borden.

3) Dolor: -La infusion intravenosa de Prostaglandinas puede inducir dolor de cabeza, y se ha visto que la Prostaglandina E1 y la Prostaglandina E2 causan dolor si se inyectan en Piel humana. En dosis muy bajas las Prostaglandinas han mostrado que sensibilizan los receptores del dolor a la estimulacion por contacto, por Histamina o por Bradikina.

4) Fiebre: -Las Prostaglandinas E inducen fiebre cuando se inyectan en el tercer ventriculo cerebral del gato, o intravenosamente en mujeres (en la terminacion del embarazo).

Recientemente, se ha reportado que ratas inmunizadas

con Prostaglandinas desarrollan menos edema en ciertas reacciones inflamatorias. Una contribución significativa al campo de los mediadores endógenos fue el descubrimiento de John Vane en Londres en 1971, con respecto a que la Aspirina y drogas semejantes a ella (Fenilbutazona, Indometacina, etc.) inhibían la biosíntesis de Prostaglandinas. Más recientemente se ha encontrado que los Corticosteroides inhiben la liberación de Prostaglandinas de las células pero no inhiben su síntesis. Todas estas drogas, en general, se han usado por muchos años como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Tales descubrimientos enfatizaron la importancia potencial de las Prostaglandinas como mediadores naturales de los eventos relacionados con la inflamación.

Otro papel importante de las Prostaglandinas puede ser la inhibición de ciertos procesos inflamatorios. Por ejemplo, la Prostaglandina E<sub>1</sub> es conocida por causar la acumulación de AMP-Cíclico en el interior de las células por activación de la Adenil-Ciclase (la enzima que convierte el ATP en AMP-Cíclico, fig 16). Esta acumulación de AMP-Cíclico conduciría a la inhibición de la locomoción leucocitaria, inhibición de la actividad fagocítica, inhibición de la liberación de

SRG-H Por Parte de los mastocitos en reacciones de hipersensibilidad inmediata, e inhibición de la enzima lisosomal liberada Por los neutrofilos durante la fagocitosis. Algunos Pacientes asmáticos desarrollan obstrucciones fatales de sus vias respiratorias altas y bajas cuando se les administra HsPirina o drogas de acciones similares. Esto Puede ocurrir Porque las drogas causan inhibición de la síntesis de Prostaglandinas Para decrecer los niveles de AMP-Cíclico intracelular, así Permiten una gran liberación de SRG-H de las células sensibilizadas.

### 3. Componentes Lisosomales.

En áreas inflamadas, unas sustancias potencialmente importantes Para los mediadores son las descargas de los lisosomas (de los neutrofilos, aunque también de otras células incluyendo Plaquetas). Estas sustancias incluyen:

#### a. Proteínas Cationicas.

Algunas de estas Proteínas Pueden inducir incremento de la Permeabilidad vascular (actuando directamente o a traves de la liberación de Histamina de los mastocitos), atracción quimiotáctica de fagocitos mononucleares (cuando se usa el sistema Boyden), e inmovilización de neutrofilos (y eosinofilos, Pero

(aparentemente no de los monocitos).

b. Proteasas Ácidas.

Se ha demostrado que las Proteasas ácidas de los lisosomas de los neutrófilos pueden degradar membranas basales a PH ácido In Vitro. En áreas inflamadas In Vivo, el PH tiende a bajar por la Producción de Hcido Lactico por los neutrófilos. Sin embargo, el PH óptimo para la actividad de las Proteasas ácidas de los neutrófilos es alrededor de 3.0; Janoff Propuso que tales enzimas ejercen su mayor efecto dentro de la vacuola fagocitica de los neutrófilos; y que las Proteasas neutrofilas son las responsables del dano extracelular en la inflamacion.

c. Proteasas Neutras.

Estas son Probablemente las de mayor importancia en la etiología del dano tisular en gran variedad de procesos Patológicos, desde simples abscesos hasta alteraciones que implican aparición de complejos antígeno-anticuerpo en los tejidos; varias formas de Hntritis y Quizás Enfisema Pulmonar. Es Paradójico que la respuesta inflamatoria puede causar a veces mas molestias importantes; los neutrófilos que fluyen al area inflamada donde se liberan las enzimas las cuales

destruyen elementos tisulares (colágeno, elastina, membrana basal renal, cartilago, fibrina) Por ejemplo. Este Proceso ayuda a Prolongar el Proceso inflamatorio, no es claro el Por que ocurre en ciertas circunstancias y en otras no. Mucho se relaciona con la naturaleza de la injuria tisular (y su susceptibilidad a sufrir lesión Por las enzimas neutrófilas), y/o a la naturaleza del estímulo inflamatorio original que Por alguna causa, genera entrada de neutrófilos a la lesión Por un Periodo Prolongado de tiempo.

Es Posible que mecanismos apropiados de control no esten Presentes en Pacientes que Presentan estas enfermedades. Por ejemplo, Pacientes con Enfisema Pulmonar (una entidad en la cual se Presenta una Perdida Progresiva de la Parod alveolar en los Pulmones) comunmente de etiología genética llamada DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA un Potente inhibidor de la actividad de la Proteasa neutra. Esta Alfa 1-Antitripsina esta Presente normalmente en el suero humano, y es logico asumir que juega Papel destacado en la limitación de los efectos nocivos de las enzimas neutrófilas en el medio extracelular.

No todos los individuos con deficiencia de Alfa

1-Antitripsina necesariamente desarrollan Enfisema, esto lo corroboran ciertos estudios que se han realizado. Un factor adicional puede ser que el paciente enfisematoso con deficiencia de Alfa 1-Antitripsina tiene también deficiencia de "Factor Inactivador de la Quimiotaxis" en su suero. Esta deficiencia podría contribuir al daño porque la persistencia de grandes cantidades de factor quimiotáctico desordena la aparición de neutrófilos (y sus enzimas) dentro de los tejidos inflamados.

Parte de causar daño tisular, las proteasas neutrófilas generan, según estudios, fragmentos quimiotácticos de C5 (el quinto componente del complemento sérico) y producen liberación de sustancias kinino-dependientes del kininógeno plasmático. Incidentalmente la fagocitosis neutrófila produce liberación de factores séricos independientes que atraen a su vez, otros neutrófilos. Estos factores son, presumiblemente, de origen lisosomal pero aún no se han definido muy bien. El efecto inflamatorio del excesivo número de neutrófilos infiltrados se demuestra muy bien en la REACCIÓN DE ARTHUS. Un antígeno c<sub>3</sub> inyectado en la piel de un animal que tiene altos niveles de precipitación de

anticuerpos contra el antígeno. Una notable reacción inflamatoria se desarrolla con enrojecimiento e hinchazón en un par de horas y alcanza su punto máximo pocas horas después. La secuencia de los eventos probablemente es la siguiente: los antígenos inyectados precipitan con los anticuerpos moleculares en los pequeños vasos sanguíneos del área. Estos complejos se unen al complemento y pronto el complemento y sus productos son generados causando liberación de histamina e intenso infiltrado de neutrófilos. Los neutrófilos mueren o ingieren los complejos y de pronto otros materiales para liberar los componentes lisosomales. Estos componentes agravan la inflamación directamente o causando destrucción tisular (incluyendo destrucción de vasos sanguíneos con trombosis y hemorragia). La importancia de los productos de los neutrófilos en esta respuesta es confirmada porque la reacción (eritema y edema) puede ser bloqueada si los neutrófilos no están presentes (tratando a los animales previamente con sustancias nitrogenadas o con preparados anti-neutrófilos). Se ha postulado que la reacción tipo Arthus podría explicar la enfermedad llamada "Pulmón de Uruguayo", en la cual severas dificultades respiratorias se desarrollan a las 6-8 horas de inhalar hierba mojada.

La liberación de los Productos lisosomales de la célula ocurre por dos mecanismos básicos:

1) Liberación Citotóxica que ocurre durante la muerte celular -Esta puede suceder con daño tóxico directo sobre la membrana celular. Sin embargo, el mecanismo más interesante es la "Perforación interna" de la vacuola fagocítica (o la liberación intracelular de enzimas lisosómicas) que se produce cuando los neutrófilos o los macrófagos ingieren cierta clase de partículas. El ejemplo más conocido de esto es el concepto de "la Maleta Suicida" de la Gota y la silicosis.

En la Gota se presenta una anomalía metabólica que resulta en la deposición de cristales de urato monosódico en los tejidos que circulan las articulaciones. Los neutrófilos fagocitan los cristales, los lisosomas se fusionan con los fagosomas y los cristales de Urato Monosódico entonces rompen la membrana de la vacuola fagocítica "desde adentro" (posiblemente a través de una reacción de unión hidrogena). Esto permite que las enzimas lisosomales sean liberadas en citoplasma, destruyendo la célula. Las enzimas desmenuadas en los tejidos inducen una respuesta inflamatoria aguda. La Colchicina se ha usado

en los últimos años Para el tratamiento sintomático de la Gota; sin embargo, su modo de acción es incierto.

En la Silicosis hay una serie de eventos esencialmente después de la ingestión de las Partículas de sílice Por los macrófagos en el Pulmón. Sin embargo, se notan dos detalles adicionales: Primero hay una Prolongación de la lesión debido a que las Partículas de sílice liberadas Por los macrófagos muertos son retornadas muy Pronto Por otros macrófagos; y segundo, la desintegración de los macrófagos aparentemente libera un factor que Provoca Proliferación fibroblástica. Esto explicaría las Fibrosis Densas que aparecen en las lesiones silicóticas.

2) "Liberación Secretaria" que ocurre durante la fagocitosis. -La liberación citotóxica no se acompaña de enzimas citoplasmáticas extralisosomales. Aquí además, los niveles de AMP-Cíclico intracelular son importantes en la regulación de la liberación; el incremento de AMP-Cíclico suprime el daño. Recientemente un "factor enzimático-liberador lisosomal" (Posiblemente fragmentos LS) se ha encontrado en el suero humano después de una apropiada "detonación" del sistema del complemento. Hizo sorprende es que este factor estimula la liberación de

Componentes lisosomales en ausencia de Partículas fagocitables.

#### 4. Productos Linfocitarios.

En las reacciones de inmunidad mediada por células los antígenos sensibilizan a los linfocitos T (timodependientes) y hacen que estos liberen mediadores denominados LINFUCINAS. Tales reacciones son responsables de ciertas clases de inmunidad, pero también pueden causar daño tisular como se vio en ciertas infecciones y en rechazo a trasplantes. El prototipo de la inmunidad medida es el test de Mantoux en el cual, "la tuberculina" (un derivado del bacilo tuberculoso) es inyectada en la piel. Una reacción positiva se caracteriza por eritema local e induración que ocurre máximo a las 24-48 horas. Tal respuesta indica un estado de "hipersensibilidad" previo a una infección tuberculosa (clínicamente instaurada o no). Histológicamente, las lesiones muestran predominantemente infiltrado mononuclear (linfocitos y fagocitos mononucleares). Estas características pueden ser atribuidas a los efectos de las Linfocinas.

Las Linfocinas involucradas en la producción de los eventos relacionados con la inflamación son: 1) Factor Inhibidor de la Migración (MIF). -Ha sido el más estudiado

de todos los mediadores derivados de los Linfocitos. Inhibe la migración de los macrófagos y así, Presumiblemente retiene la migración de monocitos en el área. 2) Factores Quimiotácticos. -Los factores Quimiotácticos derivados de los linfocitos específicos Para macrófagos, neutrofilos o basófilos han sido descritos usando el sistema Boyden. Un factor Quimiotáctico Para eosinófilos también se ha detectado cuando el cultivo de linfocitos antígenicamente estimulados es incubado con complejos antígeno-anticuerpo. 3) Linfotoxinas. -Este Producto derivado de los linfocitos no es Propiamente tóxico Para otras células. 4) Factores Reactivos de la Piel. -Poblaciones de linfocitos estimulados Provocan reacciones de hipersensibilidad retardada cuando se inyectan en la Piel de conejillos de indias normales. Estas Poblaciones causan eritema, induración e infiltración celular mononuclear después de varias horas. Los factores responsables (llamados Factores Reactivos de la Piel) no se han identificado exactamente. 5) Factor Mitogénético. -Este factor induce la Proliferación de linfocitos insensibilizados en el área. Otros linfocitos que Pueden jugar Papel importante en la inflamación incluye un factor que induce a los leucocitos a liberar Pirogenu-endoógeno y otros, que tienen actividad estimulante y que Puede involucrar la Granulopoyesis.

Otro Producto derivado de los linfocitos llamados es el llamado factor de Permeabilidad de los nodulos linfáticos (LNPF). Primariamente, fue aislado en células en extractos de células de nódulo linfático, Pero Posteriormente se encontro actividad similar en extractos tisulares no linfoides este Producto no incrementa la Permeabilidad vascular, la infiltración leucocitaria y la aposición de material fibrinoide en el sitio de inyección. No es una linfoquina Porque su liberación de los linfocitos es anti9eno-independiente. La naturaleza LNPF y su significado como mediador no son claras.

##### 5. Otros Mediadores Derivados de los Tejidos.

Estos factores no estan realmente dentro de los anteriores grupos. Ellos incluyen los siguientes: 1) Piro9enos-Endo9enos -Agentes inductores de fiebre liberados Por los leucocitos (descritos en los efectos sistémicos de la inflamación). 2) Factores involucrados en los leucocitos. -Incluyen factores liberadores de los neutrófilos, factores masivo-estimulantes, y factores granulocíticos. 3) Sustancia P -Es un Peptido conformado Por 11 aminoácidos, descubierta originalmente Por Von Euler y Gaddum en 1931 en Preparados de cerebro e intestino. Es un Potente Productor de la Permeabilidad vascular. 4) Neuretensina -otro Peptido conformado Por 13

aminoácidos aislado frecuentemente del hipotálamo de bovino. Induce vasodilatación e hipotensión si se inyecta intravenosamente; si se inyecta a nivel local produce irritación inmediata y daño vascular. 5) Fragmentos de Colágeno. -Producidos por la acción de la colagenasa, se han postulado como quimiotácticos para los neutrófilos. 6) AMP-Cíclico. -Ejerce efecto quimiotáctico en neutrófilos (de acuerdo al sistema Boyden).

De otra parte los investigadores se han cuestionado acerca del papel que pudieran jugar las catecolaminas dentro del mecanismo de la respuesta inflamatoria. Spector y Milloughby propusieron que estas hormonas podrían actuar normalmente como agentes anti-permeabilizantes y que, de alguna forma, estuvieron inactivos durante la inflamación. Esta teoría fue sugerida por una serie de experimentos en los cuales el edema inflamatorio se suspendió por la administración de epinefrina o norepinefrina, o sus precursores (dopa, dopamina) o por tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (la cual destruye las hormonas).

A pesar de ser interesante esta idea, no deja de ser especulativa. En general, los modelos experimentales que se han discutido han tratado de ubicar una función

específica de las Catecolaminas en la Génesis de la necrosis hemorrágica y de la éstasis capilar. Estas sustancias, en especial la EPinefrina, son comunes en estos fenómenos además, de otros factores Presumiblemente involucrados en la activación de algunos sistemas de enzimas líticas. La evidencia, se insiste, no es clara en Precisar cual sistema es el de mayor importancia.

Aunque se le ha dado mayor énfasis al factor Proteolítico, es Probable que otros sistemas de enzimas citolíticas e hidrolíticas estén Presentes. La efectividad de la EPinefrina en el desarrollo de la necrosis hemorrágica es contrarrestada Por agentes que inhiben tales sistemas; la EPinefrina no está involucrada en la respuesta inflamatoria local Per-se Pero si en el subsecuente desarrollo de lesiones endoteliales.

Sus efectos en este campo son mediados Por la bien conocida acción constrictora que ejerce en el musculo liso vascular.

### C. El Papel de los Mediadores Químicos en la Respuesta Inflamatoria.

Tenemos hasta aquí la mejor descripción de cada uno de los mediadores químicos que Participan en el Proceso inflamatorio; ahora, cual de ellos es el mas importante?

cual interviene realmente en el dano vascular y en la infiltración leucocitaria? Una respuesta satisfactoria aun es difícil de obtener y todavía en esencia, nos enfrentamos a variedad de Problemas. Por ejemplo, cuando se inyecta un agente inductor de la Permeabilidad se observa una respuesta rápida y transitoria. Teniendo esto en mente, como se explica la Permeabilidad Persistente que se observa en la Inflamación? Una explicación podría ser la continua Producción de mediadores responsables; una alternativa seria que diferentes mediadores se involucran en estados diferentes de la respuesta. Por ejemplo, se ha Propuesto que las aminas vasoactivas son activas en estados tempranos y que las Kininas y las Prostaglandinas toman Parte en estadios tardíos del Proceso. Y, aun así, otra explicación es que el estado de lesión vascular sostenido resulta de la injuria directa sobre los Pequeños vasos.

Es obvio que cada evento inflamatorio, en Particular, se Puede atribuir a la interacción de mediadores específicos; sin embargo, la investigación ha candidatizado a algunos mediadores como los más importantes de acuerdo a su Participación en la respuesta inflamatoria.

Excluyendo los factores exógenos (tales como incremento de la Permeabilidad resultante de injuria vascular directa o infiltración leucocitaria por Quimiotactismo de Productos

bacterianos) la inflamación. Probablemente, estará mediada de la siguiente forma: 1) El daño vascular es causado principalmente por las aminas vasoactivas (Particularmente la Histamina), las kininas (Bradikina) y/o Prostaglandinas. 2) La infiltración leucocitaria se debe al quimiotactismo generado por los productos del Sistema del Complemento (en especial los fragmentos C5), proteínas catiónicas neutrófilo-lisosomales de los fagocitos mononucleares y factor quimiotáctico de anafilaxis para eosinófilos (EDF-H). 3) El daño tisular se debe, en esencia, a los productos lisosomales de los neutrófilos (especialmente a las proteasas neutras).

Finalmente, surge una pregunta intrínseca: Por que la reacción inflamatoria aguda tiene siempre un final? Con la variedad de sistemas de cascada, podría pensarse en una respuesta sostenida y constante por si misma. Sin embargo, las enzimas que toman parte son potencialmente inestables, pueden ser consumidas por los sustratos o quizás el flujo linfático las transporte lejos de los mediadores permitiendo que estos se puedan producir. En otros casos, es perfectamente obvio que la respuesta inflamatoria aguda es limitada por si misma.

#### IV. MANIFESTACIONES SISTEMICAS DE LA INFLAMACION.

Es imprescindible el aclarar que el proceso inflamatorio no es

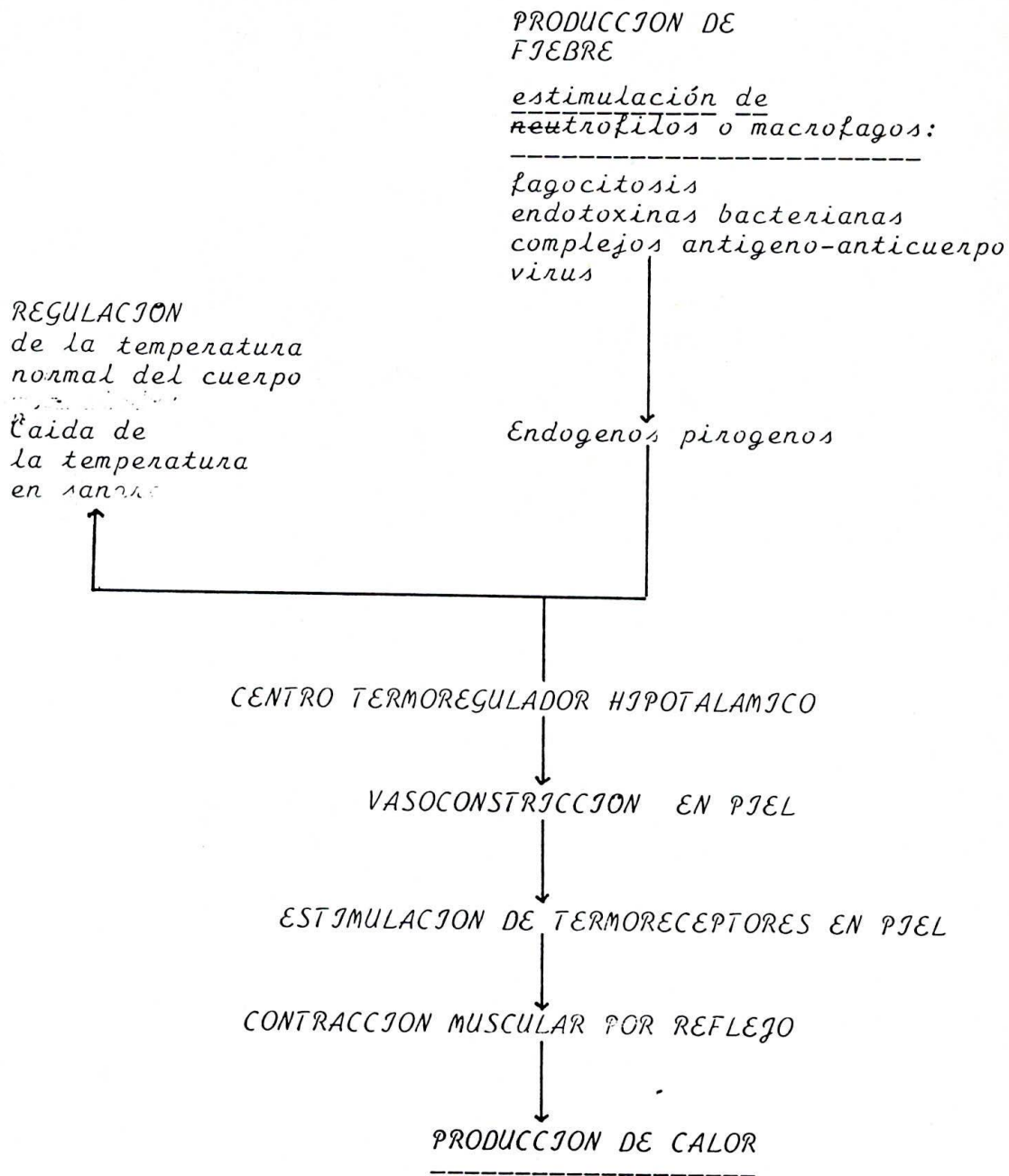
fenómeno exclusivamente local sino por el contrario puede conllevar a una serie de alteraciones generales; obviamente, dependiendo de la localización, de la etiología y del huésped entre otros factores. Las manifestaciones de tipo sistémico se originan de complicaciones de procesos inflamatorios localizados por estados patológicos mal manejados o como secuencia ineludible de una situación de anormalidad.

El estímulo desencadenante de la inflamación pone en movimiento una cadena de procesos sumamente complicados los cuales, originan sustancias que a su vez también tienen actividad flo9ótica. Naturalmente, no todos los episodios de la inflamación provocada por diferentes estímulos se desarrollan de igual modo, hecho evidente por la distinta manera como responden inflamaciones de origen diverso.

El hecho de que en las inflamaciones locales se liberen sustancias cuya acción se extiende a todo el organismo, explica la aparición de diversas manifestaciones generales que clasificaremos como reacción inflamatoria general.

Al examinar un paciente enfermo, el médico busca como signos de enfermedad inflamatoria básicamente la fiebre y la leucocitosis; siendo esto lo más característico de una enfermedad infecciosa generalizada, sin importar si es de origen infeccioso o por daño tisular. Otro cambio bien conocido es el incremento de la tasa

FIG 17



de sedimentación de eritrocitos (Probablemente Por cambio en la composición Proteínica del Plasma).

FIEBRE. La temperatura normal de 37 grados centígrados es mantenida Por el centro termoregulador hipotalámico que percibe los cambios de temperatura de la sangre que llega al cerebro. Con una disminución de la temperatura de la sangre el centro termoregulador se activa produciendo constricción de los vasos sanguíneos en la Piel cuya temperatura a su vez disminuye estimulando los termorreceptores localizados en Piel produciendo un reflejo de estimulación de los músculos esqueléticos. El temblor (escalofrío) produce calor y Por eso se incrementa la temperatura de la sangre. Si la temperatura de la sangre se aumenta más arriba de lo normal los vasos sanguíneos de la Piel se dilatan; simultáneamente, se produce sudoración causando pérdida de calor y Por consiguiente, una disminución de la temperatura sanguínea.

¿Cómo ocurre la fiebre? Algunos estudios demuestran que la fiebre resulta de la liberación de unos factores llamados "Pirogenos-Endógenos" en la sangre (Fig. 17): Estos Pirogenos endógenos son proteínas que tienen una acción hipotalámica similar a la de los efectos del frío, inducen vasoconstricción en la Piel y temblor dando como resultado una elevación inapropiada de la temperatura central. eventualmente, la vasodilatación y el sudor también ocurren haciendo que la fiebre

baja) mediante estos cambios se gana de nuevo el control de la temperatura. Probablemente, porque los niveles de Pirógenos endógenos en sangre disminuyen.

Cuál es el origen de los Pirógenos Endógenos? Inicialmente se pensó que eran liberados únicamente por los neutrófilos, estudios posteriores demostraron que también pueden ser liberados por los monocitos, los macrófagos y probablemente por los eosinófilos. La liberación de los Pirógenos ocurre después de la exposición de las células a varios estímulos como la fagocitosis, los lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas), complejos antígeno-anticuerpo, linfocinas pirogénicas, ciertos esteroides (como la etiacolanolona-un metabolito de los andrógenos) y ácidos biliares. Cuando las células son estimuladas apropiadamente los Pirógenos son liberados detectándose después de dos horas y teniendo una latencia de aproximadamente 12. De manera interesante, los corticosteroides y los estrógenos inhiben la liberación de Pirógenos In Vitro, ayudando esto a explicar el por qué tales hormonas tienen un efecto antiPirético In Vivo.

Respecto a como trabajan los Pirógenos endógenos, es un tanto incierto el mecanismo pero se piensa que ciertas Prostaglandinas pueden estar involucradas quizás como transmisores neurohumorales intermedios en el hipotálamo. Es

de anotar que la síntesis de Prostaglandinas es inhibida Por la Aspirina, tenemos entonces que la fiebre es Parte, si se Presenta, del curso de una enfermedad, Pero el Propósito de su aparición aun no se ha establecido.

LEUCOCITOSIS. El número de leucocitos normalmente, es de 4000 a 11000 Por mm Pero si existe un foco inflamatorio agudo en el cuerpo, la cuenta de los leucocitos Puede aumentar a niveles muchísimo mas altos, en especial, los neutrófilos. Algunas veces, aunque inusualmente, los eosinófilos Pueden estar elevados lo cual sugiere que el Paciente Puede tener una enfermedad de tipo alérgico o de tipo Parasitario. Los neutrófilos encontrados en las Preparaciones de sangre son numerosos Pero usualmente inmaduros. Esta desviación hacia la izquierda caracterizada Por una falta relativa de segmentación nuclear, ocurre Por que las demandas aumentadas son hechas en médula espinal Para Producción y liberación de neutrófilos, en infecciones severas, los neutrófilos Pueden contener los "CUERPOS DE DUHLE" (masas basófilas de retículo endoplásmico rugoso) o Gránulos tóxicos, o vacuolas vacías.

Dentro de la cinética normal de los neutrófilos: las células Precursoras Primitivas en la médula osea, Proliferan hasta formar un grupo de expansión, MITOTIC POOL, consistente en mieloblastos, Promielocitos y mielocitos. Después, de que la mitosis se detiene, las células maduran; esta maduración celular

compone la gran reserva de neutrófilos en médula ósea. En la sangre, mas de la mitad de los neutrófilos están normalmente en un "MARGINATED POOL" que consiste en células que se "pegan" a las paredes de los vasos sanguíneos, particularmente, en los pulmones. La mayoría de los neutrófilos están en la circulación por cerca de 7 horas antes de morir o emigrar a los tejidos. Se ha calculado que una persona normal produce 10<sup>9</sup> neutrófilos todos los días. Los mecanismos responsables de la leucocitosis bajo condiciones experimentales; entre ellos están los factores que inducen liberación de neutrófilos de "Marginated Pool" (produciendo una rápida elevación de neutrófilos maduros en sangre), estos incluyen el ejercicio y la epinefrina. Otros son los factores liberados de neutrófilos los cuales inducen liberación neutrófila de la reserva de la médula ósea produciendo un aumento transitorio de neutrófilos inmaduros en sangre. También aparecen los factores que estimulan la proliferación de precursores neutrófilos en médula ósea y producen un bajo, pero relativamente sostenido, incremento leucocitario en sangre.

Podríamos resumir que las principales alteraciones sistemáticas se desarrollan en los siguientes tópicos:

- Elevación general del metabolismo.
- Alteración de la regulación térmica.
- Reajuste vegetativo global (fase simpaticotónica primaria y

Parasimpaticotónica secundaria).

- Activación de sistemas hormonales.
- Activación de sistemas enzimáticos.
- Alteración del cuadro hemático.
- Variaciones de los coloides del Plasma.
- Alteraciones del hierro y cobre.

La intensidad de los Procesos flogóticos Generales depende, como es natural, del grado y la extensión de la inflamación local y de la "Posibilidad de bloquearla". La importancia del tejido conjuntivo y de las sustancias fundamentales del mismo para circunscribir la inflamación se desprenden de ensayos que demuestran que la reacción térmica y leucocitaria sobrevienen tan pronto como, al inyectar en el foco inflamatorio Hialuronidasa -la cual fluidifica la sustancia fundamental del tejido conjuntivo-, las sustancias flogóticas pueden pasar al torrente hemático (Fig. 18).

Hoy disponemos de procedimientos mas delicados como la electroforesis de las Proteínas del Plasma, la cual proporciona una imagen típica de la inflamación aguda o crónica. Además de las alteraciones proteínicas, se aprecian variaciones características de las concentraciones de hierro y de cobre en el Plasma sanguíneo: la concentración plasmática del cobre aumenta y disminuye la del hierro, como expresión de un reajuste

del metabolismo global de estos elementos. Humenta el hierro depositado en el sistema retículo-endotelial y se incorpora en menor cantidad a los eritrocitos, aumenta el índice de hierro no hemo9lobínico, y se acelera notablemente el ciclo "marcial" en el Plasma. Tenemos ante nosotros el "estado de activación del metabolismo del hierro", característico de toda inflamación. H la reacción inflamatoria General Pertenece también la fiebre. Investigaciones realizadas han revelado, que las sustancias Piro9enas no desencadenan inmediatamente la reacción febril, y que esta requiere una sustancia mediadora, suministrada Por los leucocitos intactos. Este PIRUGENU ENDOUGENU extraído del Plasma de un enfermo febricitante y administrado a un individuo sano, Produce en Pocos minutos una elevación de temperatura, mientras que el Piro9eno bacteriano Primario no caudsa fiebre hasta 1 o 2 horas después de su administración. Periodo de latencia necesario al Parecer, Para que se forme el Piro9eno endó9eno (19, 19).

Después de haber expuesto la reacción inflamatoria local y General, es Preciso que hagamos referencia a la influencia del Propio organismo sobre el Proceso flo9ótico. Esta influencia es esencialmente doble, a través del sistema nervioso y a través del sistema hormonal. Los efectos del sistema nervioso sobre la inflamación nos Parecen tanto mas Probables Por cuanto los elementos vasculares del campo vascular terminal, y los

esfínteres de las redes capilares están inervados por fibras nerviosas vegetativas dilatadoras y constrictoras. En las paredes de los capilares se encuentran también fibras nerviosas sensitivas.

La circulación periférica arteriolar depende de una regulación nerviosa y precisamente en esta porción periférica del aparato vascular se produce, como es sabido, el trastorno inicial de la circulación por influencia del estímulo flojético. Posteriormente se logró demostrar que mediante estímulos flojéticos se produce un trastorno circulatorio en los vasos desprovistos de nervios del saco vitelino del embrión de pollo. Aparte de esto, se comprobó que los vasos de la membrana natatoria de la rana, tras la sección del simpático cervical y las raíces posteriores de la médula espinal, reaccionan normalmente a diversos estímulos. De estos ensayos podemos inferir que hay también inflamación sin influencias nerviosas. No obstante, el sistema nervioso ejerce una función moduladora en el proceso inflamatorio. De tal modo podemos concluir, que en el proceso inflamatorio interviene sin duda un componente neural, sobre todo respecto a la reacción de los vasos distantes del foco inflamatorio. El sistema nervioso no desempeña un papel dominante en la inflamación sino que solamente la modifica, lo cual explicará mejor la acción antiflojética de algunos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso.

Cabe mencionar aquí el efecto de la sugestión hipnótica sobre la reacción inflamatoria. Un ejemplo muy interesante de la influencia de factores psíquicos sobre la inflamación, fue el provocar un exudado en la cavidad abdominal de cobayos y conejos, mediante un reflejo condicionado por simple frotamiento de la oreja, cuando este frotamiento se había asociado previamente a una inyección intraperitoneal de vibriones de cólera muertos.

Más importante que el sistema nervioso se han evidenciado en ese sentido algunas hormonas. Es dudoso el papel de las gónadas, y seguro en cambio el efecto antiflogístico de la hormona paratiroidea. Probablemente por aumento del índice de calcio ionizado en el suero. Es interesante la influencia del tiroides, del cual mencionaremos un ejemplo: inyectando 0.1 gm. de Piraxal bajo la piel, se desarrolla una aureola inflamatoria que persiste unas 28 horas y desaparece después; en sujetos hipertiroideos la extinción de esta aureola es sensiblemente más rápida mientras que, en el Mixodema, continua inflamada la piel a las 48 horas, si bien suele advertirse este periodo tras administrar tiroxina.

La influencia del sistema nervioso y de las hormonas sobre la inflamación hace que individuos diversos y aún en el mismo sujeto en distintas situaciones vitales, no muestre siempre la

misma, "Predisposición a la flogosis". Por influencia de diversas enfermedades, en particular de otras inflamaciones, el curso de la flogosis puede alterarse de modo apreciable; Para designar este hecho se ha propuesto el término HLOFLOGISTIA, como expresión de la distinta evolución del Proceso inflamatorio y la Predisposición variable a la flogosis según las circunstancias. Por ejemplo, en el embarazo se observa una influencia evidente sobre ciertas formas de inflamación. Un típico ejemplo de ello es la Sarcoidosis, inflamación Proliferativa que puede involucrar el Pulmón por completo durante el embarazo y reactivarse después del parto.

Hemos comprobado que inflamaciones agudas intensas aceleran considerablemente el Proceso flogístico en la Piel, como por ejemplo, la Pneumonía, Enteritis, Colitis Ulcerosa y Sepsis.



## V. RESULTADOS DE LA INFLAMACION.

La curación de la injuria local depende de los tejidos involucrados y de la Persistencia o no Persistencia de la lesión. Dos Procesos biológicos se desarrollan con el objeto de sanar el area afectada y devolverlo, en cuanto sea posible, su funcionalidad e integridad.

El Primero es la REGENERACION. implica que las células Perdidas son reemplazadas Por células de la misma clase. No todos los tejidos son capaces de regenerar: a fin de Predecir la suerte final de una zona injuriada, deben recordarse las reglas básicas de la regeneración en mamíferos. Por ejemplo, el tejido conectivo regenera bien excepto el cartilago hialino, el epitelio regenera bien Pero no todas las Partes de órganos epiteliales tienden a una regeneración (las nefronas, Por ejemplo), el músculo liso regenera y el músculo estriado Podria hacerlo si los tejidos estan Perfectamente yuxtapuestos lo cual, en la Práctica, es muy raro de conseguir.

Cuando la regeneración no es posible, el reemplazo ocurre a través de un Proceso llamado REPARACION. Este no es mas que el reemplazo del tejido Perdido (de cualquier clase) Por una masa de tejido conectivo y Posteriormente Por una masa fibrosa llamada CICATRIZ.

El Proceso de reparación Por tejido conectivo incluye una

"operación de limpieza" la cual, es esencial en la curación de cualquier injuria; al igual que en aquellos casos en los cuales los tejidos perdidos pueden ser reemplazados con tejidos nuevos de la misma clase (epidermis, por ejemplo).

#### H. Regeneración.

Las células del cuerpo se han clasificado en tres grupos según su capacidad de regeneración: lábiles, estables y permanentes.

Las células lábiles siguen proliferando durante toda la vida del sujeto, las células estables conservan esta capacidad, aunque en estado normal no se duplican. Las células permanentes no pueden reproducirse después del nacimiento.

Es patente que la reconstrucción perfecta de una lesión puede ocurrir únicamente en los tejidos constituidos por células lábiles o parenquimatosas estables. Cuando hay destrucción de células permanentes, la reparación puede ocurrir únicamente por proliferación de células más sencillas y menos diferenciadas de la estructura del tejido conectivo. Debe señalarse que, aunque las células lábiles y estables pueden reproducirse y reconstituir la masa celular del órgano o la estructura afectados, no siempre se reproduce de manera exacta la arquitectura original.

## 1. Células Lábilés.

En circunstancias normales, estas células siguen multiplicándose durante toda la vida y sustituyen a las que se destruyen de manera continua.

Las superficies epiteliales del cuerpo están formadas por células lábilés, incluyen la mucosa escamosa estratificada de piel, cavidad bucal, vagina y cuello uterino; el epitelio cilíndrico de los aparatos digestivo y respiratorio; la mucosa de revestimiento de todos los conductos excretorios de las glándulas del cuerpo, como salivales, pancreáticas y vías biliales; epitelio cilíndrico de aparato gastrointestinal, útero y trompas de Falopio; y epitelio de transición del aparato urinario. En todos estos sitios, durante toda la vida las células superficiales se descaman continuamente y la integridad del epitelio se mantiene por renovación constante de los elementos perdidos, por migración y proliferación de células de reserva.

La regeneración de este tipo de células se cumple en 4 etapas: a) Trombosis e inflamación -En ella, la superficie denudada se cubre rápidamente de un coágulo de fibrina junto con una mezcla de elementos formes de la sangre, mientras que los tejidos subyacentes exhiben una respuesta inflamatoria aguda de máxima intensidad a las 24-48 horas

con desaparición a los pocos días.

b) Regeneración del epitelio sobre la superficie denudada -Se Produce Por migración de células desde el margen de la herida. En la regeneración, el revestimiento del area denudada esta a cargo de las células maduras en el borde de la herida. Estas células pierden sus cilias y después migran lateralmente formando una lámina celular que se afina perceptiblemente como si cada célula cubriese un area lo mas extensa posible. Algunas células todavía poseen cilias cuando inician la migración. Pero no por mucho tiempo. Esta migración (llamada ESTEREOTAXIS o TIUMOTAXIS) comienza ya a la hora de producirse la lesión y suele estar bien establecida a las 6 horas.

Cuando las lesiones tienen alrededor de 24 horas de antigüedad, se observa una oleada repentina de actividad mitótica en las células de la mucosa original, justo por fuera del borde inicial de la herida. Esta actividad mitótica provee una población de células que habra de sustituir mediante estereotaxis a las perdidas, y asegura un aporte constante de células para la migración.

c) Multiplicación de las Células Nuevas -Se Produce apenas la solución de continuidad ha sido cubierta por el nuevo epitelio "de emergencia" y en la mucosa regenerada aparece una nueva oleada de actividad mitótica que hace que la mucosa se poliestratifique en sectores coexistiendo en

esta etapa areas de epitelio simple y de tipo estratificado.

d) Diferenciación del Epitelio Nuevo -Empieza Para el momento en que todo el Proceso dura de 4 días. Las células nuevas se reordenan en un estrato superficial de células cuboides y en un estrato basal de células germinales aplanadas. H los 5-7 días la diferenciación ha avanzado de modo que las células cuboides se tornan columnares y algunas adquieren gotitas de mucina. La diferenciación en células caliciformes insume 12-14 días; las cilias comienzan a formarse en la segunda semana. Pero mas en la tercera. La restauración final del tejido normal puede insumir hasta 6 semanas.

Las células de los tejidos esplénicos, linfoides y hemopoyético son lábiles. Las células de la médula ósea se consideran lábiles por que la médula se halla en un estado de Proliferación activa durante toda la vida. La destrucción de células hemopoyéticas es rapidamente compensada por Proliferación de los elementos que Persisten. Los Precursores embrionarios de las células esplénicas y linfoides (células madre mesenquimatosas Primitivas) sobreviven después del nacimiento. Para Proliferar y diferenciarse con el fin de reponer elementos perdidos. La destrucción de zonas extensas de tejidos de

médula ósea, bazo o linfoides puede disminuir notablemente la Población de células madre, y de esta manera la Potencialidad local Para reconstitución Parenquimatosa, lo cual origina cicatrización focal. Si hay destrucción de todo un Ganglio linfático, es obligado que sea sustituido Por tejido cicatrizal.

## 2. Células Estables.

Los dos grandes grupos de células que tienen la facultad de reconstitución funcional son: Las células Parenquimatosas de Practicamente todos los Órganos Glandulares de la economía, y los derivados mesenquimatosos de la índole de fibroblastos, osteoblastos y condroblastos.

Las células Parenquimatosas de Glándulas en todo el cuerpo que incluyen hígado, Páncreas, Glándulas salivares y endocrinas, células tubulares renales y Glándulas de la Piel; son células estables. La capacidad regenerativa de estas células tiene como ejemplo óptimo los hepatocitos. En realidad, el hígado posee la capacidad mas notable de regeneración de cualquier órgano Parenquimatoso. La recuperación y reparación del Parénquima hepático se logra Principalmente, Por aumento del volumen de los lobulillos hepáticos restantes. Puede haber algo de Proliferación

desordenada de hepatocitos a lo largo de la línea de incisión quirúrgica, que produce lobulillos hepáticos anormales. Pero este esfuerzo marginal no contribuye de manera intensa al restablecimiento del peso original del hígado. Los lobulillos hepáticos en regeneración aumentados de volumen pueden funcionar normalmente.

Estas observaciones se han ampliado para incluir al ser humano, y Mc Dermott y col. (1963) comprobaron que la función hepática normal se restablece a las 6 semanas del post-operatoto en pacientes sometidos a hepatectomía por enfermedad de la índole del cáncer del hígado.

Los hepatocitos son igualmente capaces de regenerar cuando las células hepáticas han sido destruidas por toxinas u otras enfermedades. Por ejemplo, la necrosis hepática por exposición al tetracloruro de carbono afecta con preferencia al parénquima que rodea a las venas centrales. Si bien las células necrosadas se eliminan mediante lisis y fagocitosis, el estroma mesenquimático de sostén sobrevive; al poco tiempo, los hepatocitos sobrevivientes de cada lóbulo empiezan a proliferar y las células nuevas migran hacia las zonas centrolobulillares guiadas por el armazón persistente de reticulina, que en condiciones normales, sostiene a las trabeculas hepatocitarias. A las dos semanas se obtiene una regeneración muy satisfactoria.

En cambio, si se vuelve a inducir necrosis antes de que la regeneración se complete o, si la lesión produce daño en el estroma de sostén, se forman "nódulos regenerativos" de tejido hepático. Pero la arquitectura normal no se restaura.

De acuerdo a lo anterior, es bien claro que para permitir la sustitución perfecta, debe conservarse la armazón subyacente o el estroma de sostén de las células parenquimatosas. Ahora bien, es muy obvio que la destrucción completa de una glándula u órgano descarta la posibilidad de regeneración.

## 2. Células Permanentes.

Las células permanentes aparecen en particular en el sistema Nervioso Central. En el momento de nacer, el sistema nervioso ya tiene su complemento de neuronas, las cuales carecen de capacidad de regeneración. En los nervios periféricos, en cambio, puede producirse una regeneración limitada aunque se confina a los axones (prolongaciones citoplásmicas de las neuronas).

### a. Regeneración de Nervios Periféricos.

Cuando el cuerpo celular nervioso es destruido, toda la unidad, ósea el cuerpo de la célula y el cilindroeje

que nace del mismo, experimenta degeneración completa. Si escapa a la lesión del cuerpo celular y solo sirve el cilindro eje periférico, puede ocurrir regeneración de un nuevo axón a partir del cuerpo celular o del segmento axónico proximal restante. En las lesiones de esta clase, el segmento distal experimenta degeneración completa y el proximal solo la sufre hasta el nudo más cercano de Ranvier. Si el segmento proximal que crece con rapidez de 3 a 4 mm al día, vuelve a tomar contacto con el conducto de la fibra nerviosa original, quizás se establezca la integridad de la inervación. En algunas lesiones, sin embargo, las prolongaciones axónicas en regeneración quedan aisladas del segmento distal a causa de que se interponen tejidos, sangre coagulada (hematoma) o masas de cicatriz fibrosa. Las prolongaciones axónicas que se extienden originan en estas circunstancias una masa enmarañada de fibras, que a veces se llama NEURONA DE AMPUTACION o TRAUMATICO.

b. Regeneración de Músculo.

Cada vez se tienen más datos de que las células musculares esqueléticas, cardíacas y viscerales (lisas) tienen la facultad de regenerar (Reznik, 1969, Hay, 1971). La mayor parte de los datos se han obtenido de estudios en animales inferiores, pero cierto número de

informes que se refieren a miocitos humanos comprueban que son aplicables al hombre. No se conoce a ciencia cierta el mecanismo exacto de regeneración del músculo esquelético; cabe suponer que ocurra de la siguiente manera: Primero, a partir de la gemación de fibras antiguas; segundo, por fusión de mioblastos; tercero, por transformación de las células satélites mononucleadas que se presentan unidas a la vaina de todas las células multinucleadas de músculo esquelético.

Se ha observado regeneración de músculo liso en pared de intestino, vejiga, útero y paredes de vasos sanguíneos. También en este caso, la mayor parte de las lesiones del músculo liso producen inevitablemente algo de cicatrización como sucede en el frecuente infarto miocárdico (Necrosis Isquémica del Miocardio) en el ser humano. En consecuencia, debe considerarse que la capacidad de regeneración del músculo liso es limitada.

Estas células muy especializadas NO PUEDEN EXPERIMENTAR DIVISION MITOTICA EN LA VIDA POST-NATAL, Posiblemente a causa de que los Programas Genéticos que Participan en su división están irrevocablemente reprimidos. La lesión grave de estos tejidos entraña, inevitablemente, Pérdida de la función

especializada.

## B. Reparación.

La Proliferación y la cicatrización fibroblásticas son los rasgos mas generalizados de la reparación y se observan en todas las lesiones, excepto las Pocas en las que ocurre lesión de las células estables o lábiles, y el estroma de tejido conectivo Persiste intacto. Como la cicatriz de tejido conectivo es una forma mas Primitiva y simple de tejido que el que sustituye, la cicatrización que es irreversible produce Pérdida Permanente de la función especializada. La reparación se clasificará en los fenómenos de unión Primaria Por los cuales cierra una herida de la índole de incisión Quirúrgica, y los de unión secundaria, Por virtud de la cual cura un defecto tisular abierto, Por ejemplo, una Úlcera dérmica.

### 1. Cicatrización Por Primera Intención (UNION PRIMARIA).

El ejemplo mas ilustrativo de este Proceso es la cicatrización de una incisión Quirúrgica en la cual, hay una mínima Pérdida de tejido y ninguna infección bacteriana de importancia.

La incisión causa la muerte de un número limitado de células epiteliales al igual que de fibras y células de tejido conectivo; el espacio de la incisión es angosto e

inmediatamente es ocupado por un pequeño volumen de sangre coagulada. La deshidratación del coágulo en la superficie forma la bien conocida "costra" que cubre la herida y la cierra hermeticamente casi de inmediato, separándola del exterior.

En un término de 24 horas, en los bordes de la incisión aparecen los cambios característicos de la respuesta inflamatoria aguda en el tejido conectivo subepitelial. Los leucocitos que llegan son principalmente neutrófilos. La epidermis en los labios de la herida engrosa como resultado de actividad mitótica de las células basales y, en término de 24-48 horas crecen hacia abajo espaldones de células epiteliales de ambos labios siguiendo los bordes de corte de la dermis; y también debajo de la costra superficial, para fusionarse en la línea media y así producir una capa epitelial continua pero delgada. Esta respuesta epitelial es sorprendentemente rápida y la continuidad epidérmica se restablece mucho antes de que haya comenzado a desarrollarse la reacción del tejido conectivo subyacente.

Para el tercer día, los neutrófilos casi han desaparecido y han sido sustituidos por monocitos que están muy ocupados en limpiar los restos necróticos y en eliminar

eritrocitos y fibrina.

En esta etapa se torna visible la hipertrofia de los fibroblastos subepiteliales, además del comienzo de la duplicación fibroblástica y la formación de yemas capilares. Este tejido fibroblástico vascularizado invade progresivamente el espacio de la incisión. En estudios periódicos, Cliff (1965) comprobó que esta invasión avanza con la rapidez notable de aproximadamente 0.2 mm por día en el coágulo sanguíneo que llena la incisión. Esta penetración se logra por división mitótica de los fibroblastos y de las células endoteliales. La actividad proliferativa mayor del endotelio ocurre en un sitio inmediatamente proximal a la punta en crecimiento de la yema capilar, lo cual empuja la punta hacia adelante. En este momento, hay fibras de colágena demostrables en los labios de la incisión, pero en etapa inicial están orientadas verticalmente y no a manera de puente (Ordman, Gillman, 1966). Mientras esta ocurriendo esta respuesta de tejido conectivo, continúan la proliferación y la diferenciación de células epiteliales, lo cual engrosa la capa de revestimiento epidérmico.

Para el quinto día, el espacio de la incisión está ocupado por tejido conectivo fibroblástico vascularizado y laxo rico en sustancia de cemento o fundamental. Las yemas

capilares neoformadas de ambos lados se han unido para producir conductos continuos y, en este período de cicatrización de la herida, la vascularización es máxima. Las fibrillas de colágena se tornan mas abundantes y comienzan a ir de uno a otro lado de la incisión. Durante este lapso de 5 días, la epidermis suele recuperar su grosor normal y la diferenciación de las células de la superficie brinda arquitectura epidérmica madura con queratinización en la superficie.

Durante la segunda semana, hay acumulación continuada de colágena y proliferación de fibroblastos dentro del tejido conectivo incisional. Han desaparecido casi por completo el infiltrado leucocitario, el edema y la mayor vascularización; y el tejido conectivo celular que llena la incisión comienza a comprimir los conductos capilares neoformados de pared delgada, durante esta semana, suele caer la ostra superficial.

En esta etapa comienza el largo proceso de palidecimiento que se logra por aumento de la acumulación de colágeno dentro de la cicatriz incisional o quirúrgica, fenómeno acompañado de contracción y desaparición de los conductos vasculares. La resistencia a la tracción de la herida aún es bastante inferior a la de la piel normal, y se

necesitan meses, incluso un año o mas, Para que la herida alcance su fuerza mecánica máxima.

Para el final del Primer mes, la cicatriz consiste en un tejido conectivo celular, aún excesivamente vascularizado Pero sin infiltrado inflamatorio, y cubierto de epidermis intacta. La Proliferación lenta Pero constante de fibroblastos y la acreción continua de colágeno aumentan la Presión mecánica sobre los conductos vasculares y, en los meses siguientes, la vascularización disminuye cada vez mas. Puede necesitarse casi un año Para que la cicatriz se transforme en una cicatriz acelular, avascular, Pálida y colágena. Las faneras que han sido destruidas en la línea de incisión y la respuesta inflamatoria ulterior se Pierden Permanentemente. Las que solo han sido lesionadas o Parcialmente dañadas en los bordes de la incisión Pueden regenerar.

En resumen: EN UNA HERIDA QUIRURGICA LIMPIA, OCURRE CIERRE HERMETICO EN TERMINO DE HORAS POR FORMACION DE COAGULO SANGUINEO, CUYA SUPERFICIE SE DESHIDRATA Y PRODUCE COSTRA; SE RESTABLECE LA CONTINUIDAD EPITELIAL EN TERMINO DE 24-48 HORAS. EL PUENTE FIBROBLASTICO NO SE TORNA PATENTE ANTES DE 3-5 DIAS DESPUES DE LA INCISION Y, LA COLAGENIZACION DEMOSTRABLE SOLO COMIENZA A APARECER EN LA ULTIMA PARTE DE

LA PRIMERA SEMANA. Despues, el fenomeno es de Proliferacion Progresiva de fibroblastos, acumulacion constante de colageno y compresion y desvascularizacion lenta del tejido conectivo neoformado que ocupa el espacio de la incision.

## 2. Cicatrizacion Por Segunda Intencion (UNION SECUNDARIA).

Cuando hay Perdida mas extensa de celulas y tejidos como ocurre en infartos, ulceracion inflamatoria, formacion de absceos o heridas superficiales que producen grandes defectos, la reparacion es mas complicada. El denominador comun en estas circunstancias es un defecto tisular grande que debe ser llenado. La regeneracion de celulas parenquimatosas puede ocurrir en los labios Pero, con la Perdida del armazon del estroma, no puede reponer Por completo la arquitectuta original. El tejido conectivo vascularizado crece desde los bordes Para completar la reparacion. La reaccion inflamatoria es bastante intensa en estas heridas extensas. El tejido conectivo vascularizado joven que lleva infiltrados leucocitarios se llama: TEJIDO DE GRANULACION, Por lo cual se dice que estos defectos "granulan".

Gran Parte de la informacion actual sobre la formacion del tejido de Granulacion, deriva de los trabajos de E.K. y

E.L. Clark quienes observaron con el microscopio los acontecimientos provocados mediante lesión de la cola del renacuajo; y de Sandison que estudio la reparación en tejidos de mamíferos en la cámara transparente auricular del conejo. Tras la inserción de una cámara transparente, la meseta central de la cámara no tarda en cubrirse de un coágulo sanguíneo que contiene filamentos de fibrina, eritrocitos y unos pocos leucocitos. Uno o dos días después la fibrina se vuelve mas evidente y los eritrocitos menos conspicuos, mientras la meseta central se cubre de una masa granular de color pardo claro. Junto con esos cambios preliminares, aparecen en la meseta macrófagos que invaden el coágulo sanguíneo y comienzan a fagocitar y digerir detritos celulares, fragmentos de fibrina, y hematies. Algunos de los macrófagos se fusionan para formar células gigantes. La digestión del coágulo de fibrina también se facilita por la acción de enzimas extracelulares provenientes de los macrófagos, así como de neutrófilos desintegrados.

Al poco tiempo, los macrófagos iniciales son seguidos por capilares que se originan a partir de los vasos sanguíneos en la periferia de la meseta donde el tejido preexistente colinda con el coágulo sanguíneo. Los nuevos vasos sanguíneos constan al principio de células endoteliales

solamente, Pero a los Pocos días se convierten en arteriolas, caPilares verdaderos o vénu<sup>l</sup>as; tal vez con motivo de la Presión intravascular y la maGnitud del flujo sanguíneo.

Los nervios vasomotores aParecen en las arteriolas ya a los dos o tres días de la formación de los túbulos endoteliales. El desarrollo de células musculares en la Pared vascular imparte el tono, Pero no se evidencian contracciones hasta que estas células reciben los filetes vasomotores.

Los linfáticos Proliferan de una forma muy similar a los vasos sanguíneos, Pese a que se desarrollan con mayor lentitud y resultan menos labiles.

En la etapa en que los elementos formes del coáGulo inicial han desaParecido de la cámara transparente, las células y los elementos Proliferantes se encuentran sostenidos Por una matriz Gelatinosa amorfa "sustancia fundamental", la cual, contiene una cantidad relativamente Grande de mucopolisacaridos, cuya concentración emPieza a disminuir cuando los fibroblastos Producen las Primeras fibrillas de coláGeno.

El resultado de estos Procesos es la formación de un tejido conectivo vascular joven que contiene una cantidad

variable de células inflamatorias: EL TEJIDO DE GRANULACION, llamado así por el aspecto que adquiere en sitios como el lecho de una herida abierta grande. El tejido nuevo exhibe una superficie granular, en la cual cada "gránulo" corresponde a una arcada de neocapilares que elevan su delgada cubierta de colágeno joven un poco por encima del nivel de la matriz no sostenida adyacente.

La cicatrización secundaria difiere de la primaria en varios sentidos importantes. Es inevitable que los defectos tisulares extensos tengan muchos más restos necróticos y exudado que deben eliminarse. En consecuencia, la reacción inflamatoria es más intensa que en la herida por incisión. La cicatrización no puede completarse antes que la respuesta inflamatoria haya dominado al agente lesivo; el mecanismo de "limpieza" consiste en proteólisis y resorción del líquido de digestión, fagocitosis por células de limpieza o drenaje de la superficie. La persistencia de exudado en un defecto tisular, como en el absceso hepático, es un obstáculo importante para la cicatrización.

Otros caracteres importantes del cierre secundario de las heridas superficiales son: la penetración del tejido de granulación y la contracción de la herida que ocurre en

heridas extensas y que solo se puede presentar en sitios donde la piel es móvil.

En resumen, la cicatrización por segunda intención difiere de la cicatrización por primera intención en los siguientes aspectos: -Pérdida de mayor cantidad de tejido. -Necesidad de eliminar mayor cantidad de exudado inflamatorio y restos necróticos. -Formación de mayor cantidad de tejido de granulación. -Contracción de heridas superficiales si hay movilidad de los labios de la herida. -Producción de abundante cicatriz. -Pérdida de anexos como pelo, glándulas sebáceas y sudoríparas. -La reparación tiene terminación más lenta.

A veces la cicatrización de heridas transcurre muy mal, muchas aberraciones guardan relación con el tratamiento de la herida y el estado de salud del sujeto. Sin embargo, dos pueden ocurrir en el individuo completamente normal que ha recibido asistencia óptima.

La primera consiste en la formación de exceso de tejido de granulación; este exceso, llamado GRANULACIONES EXHUBERANTES puede sobresalir de los bordes del defecto que se está cerrando y bloquear la reepitelización. Felizmente el problema se trata con facilidad por extirpación quirúrgica o cauterización química del exceso.

La segunda anomalía, que por motivos desconocidos es más frecuente en sujetos de raza negra, es la formación de QUELOIDES. En este caso, se forma cantidad excesiva de colágena en el tejido conectivo que produce una cicatriz tumoral extensa y sobresaliente. La tendencia a formar queloides parece ser carácter individual genético. Solo se ha identificado en heridas de la piel, pero puede ocurrir también la misma cicatrización excesiva en tejidos más profundos, aunque no hay pruebas importantes al respecto. La formación de queloides puede ser problema molesto, particularmente, en áreas dérmicas descubiertas; pues desfigura y es muy difícil el tratamiento médico, la extirpación quizás solo vaya seguida de recurrencia.

### 3. Factores que Modifican la Calidad de la Respuesta Inflamatoria y de Reparación.

Muchos factores que se relacionan con el huésped modifican la suficiencia de la respuesta inflamatoria de reparación. Los más importantes se enumeran a continuación bajo dos grandes grupos: los factores generales y los factores locales.

#### a. Factores Generales.

##### 1) Nutrición.

La nutrición tiene efecto intenso sobre la respuesta inflamatoria de reparación. Particularmente en la cicatrización de heridas. De los muchos factores nutricionales, el mejor comprobado es la necesidad de concentración adecuada de vitamina C para la síntesis de colágena normal.

La vitamina C, por algún mecanismo, aumenta la conversión de Prolina a Hidroxiprolina y de Lisina a Hidroxilisina. La deficiencia de esta sustancia (Escorbuto) produce desorganización de la ultraestructura del fibroblasto y trastornos de la síntesis de la colágena normal (Gould, 1966).

## 2) Trastornos Hematológicos.

Pueden tener efecto de gran importancia en el proceso inflamatorio y de reparación. La deficiencia de neutrofilos en sangre circulante es una base plenamente comprobada de aumento de la susceptibilidad a la infección bacteriana. En la actualidad, son importantes ciertos trastornos genéticos en los cuales hay anomalías lisosómicas que tornan al neutrófilo inadecuado en la respuesta inflamatoria. Los trastornos hemorrágicos llamados Diatesis Hemorrágicas dificultan los procesos de inflamación y reparación. En este caso, hay

tendencia a la extravasación excesiva de sangre durante la fase inflamatoria de la respuesta, con acumulación abundante de sangre en las zonas heridas. La sangre es sustrato para el crecimiento bacteriano y como lo comprobaron Ordman y Gillman (1966) retarda de manera importante la reparación. La sangre también puede ser rodeada por una pared fibroblástica, lo cual produce una acumulación enquistada de líquido que bloquea la cicatrización mientras no experimente resorción.

No se ha comprobado plenamente la importancia de la anemia, a pesar de la opinión clínica predominante e que la anemia trastorna la suficiencia de la respuesta inflamatoria y la calidad de la reparación.

### 3) Edad.

La edad probablemente, no sea factor mayor en la respuesta inflamatoria de reparación. Supuestamente, la "sabiduría general" dice que los ancianos curan mas despacio que los jóvenes, sin embargo, hay pocos datos controlados.

### 4) Inmunidad.

Es muy obvia su importancia en la fase inflamatoria.

Los anticuerpos naturales o adquiridos pueden ser importantísimos para dominar enfermedades infecciosas.

#### 5) Hormonas.

Las hormonas, en especial las esteroides suprarrenales (Cortisona e Hidrocortisona), tienen efecto antiinflamatorio plenamente comprobado y también disminuyen la síntesis de las proteínas y polisacáridos. Los esteroides estabilizan las membranas lisosómicas y por ello bloquean la liberación de enzimas proteolíticas importantes y factores de permeabilidad básicos para la respuesta inflamatoria en evolución. Se ha postulado que la Cortisona tiene su efecto inhibitorio al impedir la acción de la Histidindescarboxilasa, lo cual dificulta la formación local de Histamina.

Se puede concluir que los esteroides indudablemente bloquean o retardan la respuesta de inflamación y reparación. Pero no se tiene certeza sobre como actúan.

#### 6) Diabetes Sacarina.

Esta entidad es impedimento grave para la respuesta de inflamación y reparación. Esta suficientemente

comprobado que los diabéticos tienen mayor susceptibilidad a las infecciones. Pero no se han dilucidado a cabalidad los mecanismos biológicos y bioquímicos. De manera más exacta, debe decirse que el diabético no es más susceptible a la invasión bacteriana. Pero, una vez que la ha sufrido, presenta mayor probabilidad de desarrollar infección clínicamente importante, incluso grave.

Los diabéticos son susceptibles en particular, a tuberculosis, micosis, infecciones de la piel e infecciones de vías urinarias; además, los neutrofilos de estos pacientes presentan disminución de la actividad fagocitaria.

#### b. Factores Locales.

##### 1) Suficiencia de Riego Sanguíneo.

De todo lo visto hasta ahora, debe ser patente que la vascularización del foco es factor clave en la inflamación y reparación. Las enfermedades arteriales que limitan el riego sanguíneo y las anomalías venosas que tornan lento el drenaje son obstáculos bien comprobados para la cicatrización de heridas.

##### 2) Cuerpos Extraños.

En este concepto se involucran los Propios cuerpos extraños y los Puntos de sutura. Las heridas Punzantes en la epidermis facilitan la contaminación bacteriana y en material de sutura suscita reacción inflamatoria y de cuerpo extraño. Un estudio interesante afirma que un solo Punto aumenta el carácter invasor de Staphylococcus Por un factor de 10,000 (Elek y Conen, 1957); son igualmente inconvenientes fragmentos de madera, acero, vidrio, e incluso hueso.

### 3) Coaptación de los Bordes de la Herida.

La coaptación cuidadosa de los labios de la herida apresura mucho la cicatrización de una incisión. El coaptar adecuadamente los bordes epidérmicos Permite un cierre y aislamiento de la lesión en el término de 1 a 2 días. Si el cierre es defectuoso, los bordes de la epidermis crecerán hacia abajo, en dirección a la herida y Pueden generar inclusiones Quísticas. Al retardarse la reepitelización, se mantiene la Puerta abierta para la invasión bacteriana.

### 4) Tejido donde ha ocurrido la Lesión.

La reparación Perfecta solo Puede efectuarse en los

tejidos que constan de células lábiles y estables, los formados por células permanentes inevitablemente producirán cicatriz y, en el mejor de los casos, el restablecimiento mínimo de elementos especializados. Además, el sitio de la lesión o el carácter del tejido donde ocurre, es factor de gran importancia.



## VI. PROCESOS TERAPEUTICOS EN INFLAMACION.

### A. Antiflogísticos.

Se han llamado medicamentos antiflogísticos o antiinflamatorios a aquellos que administrados por vía general, inhiben, detienen o aceleran la resolución del proceso inflamatorio en una o todas sus partes.

Después de tener un completo conocimiento de todo el proceso inflamatorio y, entender que este no es un cambio individualizado sino, por el contrario, un complejo multifactorial, tenemos que entrar a estudiar los mecanismos farmacológicos que existen para controlarlo en que los casos en que de una u otra forma se haga necesario hacerlo.

Desde un punto de vista amplio se pueden dividir estas drogas en 2 grandes grupos: el primero, el de las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE) y el segundo, el de los corticosteroides.

Debido a lo complejo del campo farmacológico, esta clasificación puede variar pero, de una forma general, es la forma más didáctica de estudiar y entender las drogas que se utilizan dentro del proceso inflamatorio.

#### 1. Antiinflamatorios No Esteroides.

Este grupo también se conoce como los

ÁCIDOS ANTI-FLOGÍSTICOS, ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS o MEDICAMENTOS TIPO ASPIRINA, todas estas denominaciones indican, en esencia, algunas de las características básicas y comunes al grupo. Dentro de este, encontramos varios medicamentos, pero particularmente estudiaremos los Salicilatos como bloque representativo.

#### a. Historia de los Salicilatos.

El efecto medicinal de la corteza de sauce y otras plantas se conoce hace siglos en varias culturas. En Inglaterra, a mediados del siglo XVIII el reverendo Edmund Stone describió en una carta al Presidente de la Royal Society "un caso de éxito de la corteza de sauce en la curación de las fiebres". Stone había conocido accidentalmente el sabor de la corteza del tronco del sauce blanco común (*salix-alba vulgaris*) y su sabor amargo le recordó la corteza de Cinchona (origen de las kininas). Su razonamiento fue que, como el sauce crecía en zonas húmedas y pantanosas "donde abundan las fiebres" debía poseer, probablemente, propiedades curativas apropiadas para esa dolencia.

El ingrediente activo de la corteza de sauce es un glucósido amargo llamado SALICINA, descubierto por Leroux en 1827. Por hidrólisis la salicina libera

Glucosa y alcohol salicílico (saligenina). Piria en 1838, obtuvo ácido salicílico de la Salicina y en 1860, se logró la manufactura sintética de este ácido con fenol.

El Salicilato de Sodio fue utilizado por primera vez como antiPirético y en casos de fiebre neumática por Buss en 1875, y al año siguiente Stricker y Machagun descubrieron su verdadero efecto en la fiebre neumática. En 1879 se observó que los salicilatos aumentaban la excreción urinaria de ácido úrico propiedad que se empezó a manejar en el tratamiento de la gota.

Entre los derivados del Acido Salicílico obtenidos hasta ahora, ya sea por sustitución del grupo carboxílico o por sustitución del grupo alcohólico, el Acido Acetil Salicílico ocupa el lugar más destacado. De una u otra forma, este ácido es el medicamento más utilizado en nuestros tiempos y a través de los tiempos.

En contra de una opinión ampliamente compartida, el grupo de los Salicilatos considerado desde el punto de vista toxicológico tiene cierta importancia, la

estadística de los años 50s y 60s en Gran Bretaña reveló un promedio de 106 casos de muerte anuales por administración descontrolada de salicilatos.

b. Farmacocinética y Farmacodinamia.

Los salicilatos se absorben rápidamente en el estómago e intestino delgado superior, aportando un medio más ácido en el estómago, una fracción más grande de salicilato se conserva en forma no ionizada y se promueve aún más la absorción.

La Aspirina es absorbida como tal e hidrolizada en acetato y salicilato por las esterasas en los tejidos y en la sangre, cantidades mesurables del medicamento íntegro permanecen en el plasma 2 horas después de la administración de una dosis marcada; esta situación y el hecho de que exista una mala correlación entre el nivel de salicilato plasmático y la actividad analgésica, sugiere que la Aspirina tiene acciones importantes en su forma original.

El salicilato ingerido o el generado por la hidrólisis de la Aspirina, puede ser excretado como tal pero la mayor parte de él es convertido en conjugados hidrosolubles que son rápidamente eliminados por vía

renal. La alcalinización de la orina incrementa la velocidad de excreción del salicilato libre.

Después de su absorción, el salicilato se distribuye en casi todos los tejidos del organismo y en casi todos los líquidos transcelulares. Principalmente, por procesos pasivos dependientes del pH; por ejemplo, se puede encontrar en el líquido sinovial espinal y peritoneal, en la saliva y en la leche. El salicilato es transportado activamente por un sistema saturable de baja capacidad desde el Sistema Nervioso Central a través del plexo carotídeo. El salicilato cruza la barrera hematoencefálica lentamente debido a la gran fracción de droga que se encuentra en forma ionizada, en cambio, la barrera placentaria la atraviesa con facilidad y no se secreta en el jugo gástrico. Se puede encontrar levemente en el sudor, las heces y la bilis.

Los antiinflamatorios no esteroideos (también analgésicos y antipiréticos) tienen múltiples efectos farmacológicos, debido a la complejidad del efecto se han postulado 10 hipótesis sobre su mecanismo de acción:

- "Descalora de Fosforilación Oxidativa" Pérdida de energía por las mitocondrias, lo cual inhibiría el

desarrollo del Proceso.

- Estabilización de las membranas lisosómicas.
- Desplazamiento de las Proteínas Plasmáticas de un Peptido que actuaría como antiinflamatorio natural.
- Inhibición de la migración leucocitaria.
- Inhibición de la fagocitosis.
- Inhibición de la síntesis de Proteínas.
- Migración iónica y estabilización de la membrana neuronal.
- Quelación de cationes cuya presencia es crítica.
- Activación del AMP-Cíclico.
- Inhibición de la síntesis y liberación de Prostaglandinas.

Actualmente, esta última es la más aceptada ya que las Prostaglandinas juegan importantísimo papel en el mecanismo de la inflamación, tanto directamente como a través de la sensibilización a otros intermediarios químicos. Se ha demostrado que la inhibición se produce por la concentración de los medicamentos, lo cual, se logra mediante las dosis terapéuticas.

#### c. Reacciones Adversas.

Dentro de las principales reacciones adversas se cuenta la irritación gástrica, en donde se produce daño de las

células de las mucosas y ruptura de las uniones intercelulares, situaciones que conllevan a lesión de los tejidos subyacentes y de las células epiteliales dando como resultado, por ende, la aparición de eritrocitos, proteínas plasmáticas y de iones en el contenido gástrico. Debido a esto, esta contraindicada la administración de HsPirina a pacientes con alteraciones gástricas tipo úlceras o gastritis.

Otro efecto adverso es su capacidad como "antiagregante plaquetario" que como tal, inhibirá la formación de coágulos aumentando la probabilidad de hemorragia en caso de cirugías.

Esta ciento por ciento comprobado que no se debe dar HsPirina a los pacientes antes de una cirugía, sin embargo, existen algunas opiniones respecto a la formulación post-quirúrgica ya que algunos profesionales afirman que una o dos horas después de la cirugía el coágulo ya está formado por lo cual, no existe riesgo de hemorragia; no obstante esta apreciación, otro grupo recomienda no dar la HsPirina por el riesgo "latente" que existe de hemorragia.

También, se pueden encontrar lesiones hepáticas y renales que pueden ser reversibles si se corrige la

administración del medicamento o sí, en su defecto, se elimina.

La intoxicación aguda Por Acido Acetil Salicílico (Salicilismo) Presenta como características esenciales el "tíntineo" de tono alto, vértigo y sordera; de igual manera se Pueden Presentar manifestaciones de hipertemia, alteraciones en el comportamiento (Por compromiso del Sistema Nervioso Central) y alcalosis respiratoria inicial. Su tratamiento se basa en controlar la hipertemia mediante aplicación corporal de agua tibia, alcohol o compresas de hielo.

El volumen de orina se debe mantener en un nivel elevado, cuando este volumen o las mediciones directas establecen que se ha Presentado una acidosis se debe administrar bicarbonato y, además, el líquido hidratante debe contener iones de Potasio. Si la orina de los tubulos renales se mantiene alcalina, el salicilato existira en forma de sal (ionizada) y será menos absorbido que el acido libre.

d. Otros antiinflamatorios no esteroideos.

1) Derivados Pirazolados.

En este grupo se incluye la Fenilbutazona que Presenta efectos antiinflamatorios semejantes a los

de los Salicilatos. Pero su toxicidad es relativamente diferente. También se cuenta con la Oxifenbutazona y la Amino-Pirina con efectos analgésicos y antiPiréticos básicamente. Esta última, la Amino-Pirina, puede causar agranulocitosis cuya aparición es alto riesgo de muerte.

## 2) Derivados del Paraaminofenol.

Los denominados "analgésicos de alquitran", la Fenacetina y su metabolito activo, el Acetaminofen, son eficaces alternativas analgésicas y antiPiréticas, más no antiinflamatorias. Su mecanismo de acción es el de inhibir la síntesis de Prostaglandinas, son medicamentos de administración oral, con buena absorción y biotransformación; es muy seguro y su toxicidad se evidencia cuando se ingieren dosis por encima de 15 gms./día. Una máxima de la farmacología reza:

EL ACETAMINOFEN SE PUEDE UTILIZAR EN TODOS LOS PACIENTES QUE NO PUEDAN RECIBIR, POR UNO Ú OTRO MOTIVO, ASPIRINA.

## 3) Indometacina.

Medicamento de buenas Propiedades analgésicas y antiPiréticas, más una importante actividad antiinflamatoria. Se absorbe rápida y casi totalmente en el tracto Gastrointestinal después de su ingestión. Su concentración Plasmática máxima se alcanza en 3 horas en ayunas, y tarda un poco más según las comidas ingeridas.

No se recomienda usarla continua ni rutinariamente por sus efectos secundarios; su representante más sobresaliente, el Indocid.

#### 4) Derivados del Acido Propiónico.

Estos medicamentos pueden tener significativas ventajas sobre la Aspirina, Indometacina y los derivados Pinazolados por ser mejor tolerados. Sus mejores representantes son el Ibufuprofeno, el Naproxeno y el Fenoprofeno.

El Ibufuprofeno se absorbe rápidamente, sus concentraciones Plasmáticas máximas se observan después de dos horas con una vida media de aproximadamente dos horas. Su exponente Principal es el comercial MUTRIN con buenas Propiedades analgésicas y antiinflamatorias.

El NaProxeno Presenta absorción completa Por vía oral, aunque esta depende del contenido estomacal, tiene buena unión a Proteínas y comercialmente es el NAFKOSYN. Se Puede administrar con comidas en casos de manifestaciones gástricas de intolerancia o irritación.

Por último, el Fenoprofeno de administración oral con absorción incompleta ya que la presencia de alimentos en el estómago retarda el proceso, no se recomienda su uso en niños y sus concentraciones plasmáticas pueden ser disminuídas por desplazamiento.

#### e. Presentaciones Comerciales.

##### 1) Aspirina

Acido Acetil Salicílico. Tabletas de 500mg. Para administrar 1-2 cada 6 horas. Más de seis tabletas al día deben llevar control médico.

##### 2) Salicyl.

Acetil Salicilato de Lisina. Frasco ampolla con 0.900 gm. de Acetil Salicilato de Lisina y 0.100 gm. de Glicina. Para administrar 1-4 ampollas diarias. En niños se recomienda 10-20 mg. Por kg. de peso.

## 3) Niflamin.

Butil Pirazolidin. Cápsulas de 300 mg. y supositorios de 125 mg. Indicado en procesos inflamatorios de aparato circulatorio.

## 4) NaProsyn.

Acido Propionico. Cápsulas de 250 mg. y 125 mg. supositorios de 250 y 500 mg. Utilizado en enfermedades reumáticas, en traumatología y cirugía por su actividad analgésica y antiinflamatoria.

## 5) Motrin.

Acido Propiónico. Grageas de 200 y 400 mg. Para administrar una cada 4-5 horas, se puede tomar con las comidas si se presentan molestias gástricas.

## 6) Indocid.

Indometacina. Cápsulas de 250 y 500 mg. supositorios de 100 mg. Se indica en etapas activas de Artritis Reumatoidea, Osteoartritis, trastornos músculo-Esqueléticos agudos, y dolor Lumbo-Sacro (comúnmente llamado Lumbago). No se recomienda su uso en niños.

## 2. Antiinflamatorios Esteroides (Corticosteroides).

### a. Generalidades.

Las glándulas suprarrenales están formadas por dos estructuras básicas: la médula y la corteza, que, por su origen, morfología y funciones, se consideran dentro del contexto de glándulas endocrinas. La médula secreta Adrenalina y Noradrenalina, la corteza a su vez, secreta hormonas denominadas CORTICOIDES o ADRENOCORTICOIDES que por tratarse de sustancias esteroideas también pueden llamarse CORTICOSTEROIDES o ADRENOCORTICOSTEROIDES.

En síntesis, se pueden ubicar dos funciones o acciones metabólicas de estas sustancias, la primera sería sobre el metabolismo mineral provocando, esencialmente, la retención de sodio y por consiguiente, de cloro y agua; y la eliminación de Potasio. La segunda sobre el metabolismo de los Glucosidos, Proteínas y Lípidos.

Cuando predomina alguna de las dos funciones estos corticoides tomarán su denominación: GLUCOCORTICOIDES o MINERALOCORTICOIDES. Los Glucocorticoides administrados en dosis mayores a las que generalmente secreta la glándula, liberan su acción antiinflamatoria; como prototipo de esta descripción tomaremos a la hormona Glucocorticoidea natural: el CORTISOL. Esta hormona es

secretada por la corteza adrenal en cantidades que alcanzan un término medio de 20 mg. diarios totales; por consiguiente para conseguir la acción antiinflamatoria es necesaria una dosis aproximadamente igual a cuatro veces la segregada en el día.

b. Farmacocinética y Farmacodinamia.

Los glucocorticoides son compuestos bien absorbidos tanto por vía oral (gástrica), como por vía parenteral. Por vía oral la naturaleza esteroide de los compuestos garantiza la liposolubilidad al igual que para la vía intramuscular. La vía intravenosa requiere el empleo de ésteres hidrosolubles como los acetatos, diacetatos, succinatos cálcicos, etc.

En el plasma, en concentraciones fisiológicas, se une a una globulina específica, la TRANSCURTINA. A mayores concentraciones pueden unirse también a las albúminas, generándose competencia por los sitios de unión.

Se metabolizan en el hígado únicamente los corticoides libres o los unidos a la fracción albúmina del plasma. Sufren procesos de reducción y oxidación que los inactivan, y son parcialmente conjugados con ácido glucurónico y sulfato. Alrededor de un 10% son convertidos en cetoesteroides los cuales, son

conjugados especialmente como sulfato siendo finalmente eliminados por la orina. Los Corticosteroides sintéticos son metabolizados y eliminados en la misma forma. Pero las diferencias estructurales pueden modificar las Proporciones de su unión a Proteínas Plasmáticas, la velocidad de metabolismo y los Productos finales.

La metabolización de todos los corticoides puede ser influida por varias circunstancias, además, disminuyen con el stress y en el hipotiroidismo y aumentan, cuando se administran barbitúricos, antihistamínicos o difenilhidantoína.

Respecto a su mecanismo de acción, no se conoce muy bien su desarrollo pero si se saben sus características:

- Actúan sobre todo tipo de inflamación, su acción antialérgica es debida a su efecto antiinflamatorio; no intervienen en la acción del complejo antígeno-anticuerpo, no impiden la liberación ni la acción de la Histamina.

- Actúan en el mismo sitio de la inflamación y su efecto es Proporcional a la concentración que se logra en ese lugar. Su marcada inhibición, Posiblemente, se deba a la estabilización de la membrana microsomal que

interviene en el círculo vicioso establecido por la liberación de hidrolasas.

- Su efecto básico consiste en la disminución o abolición del aumento de la permeabilidad capilar, edema, y Proliferación fibroblástica.

En el shock hemorrágico séptico, traumático o inflamatorio mejoran la circulación general por diversos mecanismos. Debe anotarse que estos medicamentos son exclusivamente sintomáticos o paliativos; disminuyen o anulan la inflamación pero no sus causas.

#### c. Efectos Adversos.

Los efectos colaterales de estos medicamentos dependen de la dosis y, mas aún, de la duración del tratamiento. Una sola dosis, aún alta, como la que puede usarse en una emergencia (fenómenos anafilácticos, por ejemplo) no tiene prácticamente efectos tóxicos, si el tratamiento debe prolongarse unos días, deben respetarse muy bien las contraindicaciones. En tratamientos cortos el peligro radica en el enmascaramiento, Propagación y Generalización de infecciones y, naturalmente, en los accidentes por mala manipulación del medicamento.

En los tratamientos Prolongados, se Pueden Generar fenómenos de hiperCorticismo como en el SINDROME DE CUSHING. Esta entidad tiene como características esenciales la cara de luna llena, mejillas rosadas, vientre en delantal, estriás atróficas a nivel abdominal, atrofia muscular, mala cicatrización de heridas, espalda de búfalo (Fig.20) e insuficiencia renal Posterior al tratamiento.

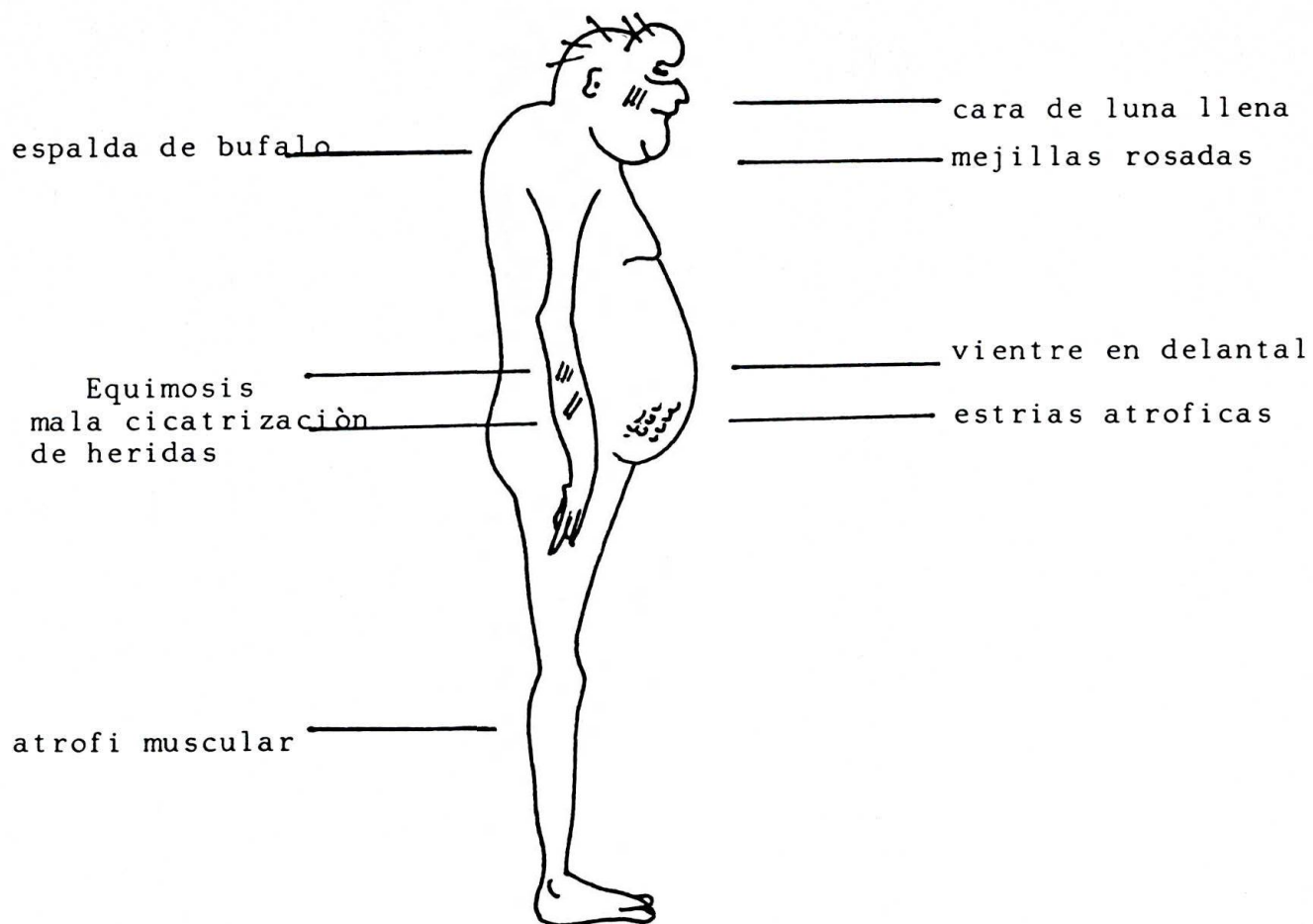
En este síndrome, también se Pueden inducir úlceras Pépticas, miopatías, Psicosis, diabetes y osteoporosis; en especial, en ancianos, mujeres Post-menopáusicas y Personas que no desarrollan actividad física; en los niños Pueden aparecer retardos en el crecimiento.

#### d. Usos Odontológicos.

Aunque el uso de Corticosteroides en esta área es muy restringido, Por las numerosas contraindicaciones, su Principal utilización se hace en aplicación local en inyecciones intraarticulares (Artritis Temporomandibular) y en aplicaciones tópicas sobre mucosa. De manera General se indican:

- En el tratamiento de las manifestaciones orales de algunas dermatitis como el Eritema Multiforme o el Pérfigo.

FIG 20



SINDROME DE CUSHING, CARACTERISTICAS MAS NOTABLES

- En el tratamiento de distintos Problemas alérgicos Provocados Por medicamentos u otros compuestos odontológicos.
- En algunas infecciones agudas con intoxicación, como el shock Provocado Por Septicemias o Gram-Negativos.
- En cirugía oral Para disminuir el edema y el dolor.
- En la Artritis Reumatoidea que incluye afección temporomandibular.

Por su vez, dentro de las contraindicaciones enumeramos: virosis, tuberculosis, Pacientes diabéticos, osteoporosis, glomerulonefritis y úlceras gastrointestinales.

#### e. Presentaciones Comerciales.

Recordemos que los corticoides están agrupados en cuatro unidades así:

- GRUPO I. Cortisol.
- GRUPO II. Prednison y Prednisolona.
- GRUPO III. MetilPrednison y MetilPrednisolona.
- GRUPO IV. FluoPrednisolona, Triamcilonona, Dexametasona, Betametasona y Parametasona.

Las drogas más representativas en cada uno de los grupos son:

FIG 21

POTENCIA RELATIVA Y DOSIS DE LOS DISTINTOS  
CORTICOSTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS

GRUPO 1	POTENCIA ANTIINFLAMATORIA	POTENCIA MINERALOCORTICOIDE ++	DOSIS EQUIPOTENTES 20
hidrocortisona CORTISONA	0.8	++	25
GRUPO 2			
prednisona	3.5	+	5
prednisolona	4	+	5
GRUPO 3			
metilprednisona	5	0	4
GRUPO 4			
triamcilonona	5	0	4
parametasona	10	0	2
Betametasona	25	0	0.60
dexametasona	30	0	0.75

- Prednisolona McKesson. Tabletas de 5 mg. Se indica como antiinflamatorio y antialérgico en todos los casos susceptibles de tratamiento con Corticosteroides.

En casos agudos, dosis supresiva de 30-120 mg/día. Al obtenerse neta mejoría se reduce gradualmente la dosis hasta llegar a la mínima de mantenimiento de 5-10 mg/día. Se contraíndica en úlcera péptica, tuberculosis, ICC (Insuficiencia Cardíaca Congestiva), hipertensión arterial, osteoporosis y diabetes.

- Bletamide. Liquifilm. Acetato de Prednisolona. Suspensión oftálmica estéril, frasco gotero de 5 ml. Indicado en Bletaritis, Bletarococonjuntivitis (seborreica, stafilococcica, alérgica), Conjuntivitis alérgica y bacteriana no purulenta. Contraíndicado en casos de Herpes Simple agudo, varicela y demás enfermedades virales de córnea y conjuntiva, tuberculosis y afecciones micóticas del ojo. Se aplica una gota 2-4 veces al día.

- Medrol. Metil Prednisolona. Tabletas ranuradas de 4 mg. Su uso está indicado en Artritis Reumatoidea, Asma Bronquial, nefrosis, padecimientos dermatológicos y padecimientos oftálmicos inflamatorios. Su contraíndicación más importante son las infecciones fúngicas sistémicas. Especial cuidado en tuberculosos, hipertensos y Pacientes embarazadas. Dosis: 2-10 mg/día

(mantenimiento), Para casos agudos de 16-20 mg/día. Por 3-7 días.

- Neomedrol. MetilPrednisolona Hcetato. Frascos de Plástico comprimibles de 30 ml. El neomedrol es una loción Para el acné indicada en el control del Acne Vulgar y en casos de Acne Rosácea y Dermatitis Seboréica. Se aplica moderadamente sobre las zonas afectadas 1-2 veces al día. No debe exponerse al sol con la loción aplicada.

- Kenakort R. Triamcinolona Hcetona. Suspensión acuosa inyectable estéril de 10 mg. Esta indicado Para uso intraarticular intrasinovial o intrabursal Para aliviar el dolor de la articulación, la tumefacción y la rigidez concomitante a la Artritis Reumatoidea, Osteoartritis, Bursitis, Sinovitis, Tendinitis y otras afecciones susceptibles a inyección local de Corticosteroides. Dosis de 2,5 - 5 mg en articulaciones Pequeñas y de 5-15 mg en articulaciones Grandes.

- Mecadron. Fosfato Sódico de Dexametasona. Frasco ampolla de 2 c.c. Indicado en Insuficiencia Adrenocortical, apoyo Pre y Post-operatorio, Irinoiditis no supurante, choque intenso de origen hemorrágico, traumático, quirúrgico o séptico; Padecimientos neumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedades de la Piel, estados alérgicos, enfermedades oftálmicas,

enfermedades Gastrointestinales, enfermedades respiratorias, trastornos hematológicos, enfermedades neoplásicas, estados edematosos, edema cerebral. La dosis varía Para cada una de las entidades mencionadas en cuanto a cantidad y forma de administración; debido a esto ubicamos, la que Para nosotros es de mayor interés dado el tema desarrollado. Para inyección de articulaciones grandes 0.5 - 1 c.c. (rodilla Por ejemplo), en articulaciones Pequeñas (H.M., Por ejemplo) 0.20 - 0.25 mg. con una frecuencia que varía entre una vez cada 3-5 días y una vez cada 2-3 semanas, de acuerdo con la respuesta al tratamiento. Como efectos colaterales importantes se Pueden Presentar trastornos musculoesqueléticos, Gastrointestinales, cutáneos, neurológicos, endocrinos, oftálmicos y metabólicos.

- Celestone, Betametazona, tabletas de 0.5 y 2 mg. Antiinflamatorio, antirreumático y antialérgico. Indicado en casos de Hefritis Reumatoidea, Eursitis y manifestaciones alérgicas. Su dosis varía entre 1 - 2.5 mg/día Por 3-4 días con un máximo de 7 días.

#### B. Terapia en Traumatología y Cirugía.

Si clasificamos las inflamaciones que se observan en Cirugía y Traumatología, ateniéndonos al resultado final a que conduce el desarrollo de su proceso, veremos que Pueden ser

consideradas bajo dos aspectos, uno favorable y otro desfavorable. Dentro del grupo en que la reacción inflamatoria es favorable al organismo, hay que incluir los procesos de reparación de las heridas: la soldadura de una superficie peritoneal con una región desperitonizada, o la de dos superficies peritoneales puestas en contacto y sometidas a un proceso de irritación mecánica (sutura operatoria), química (perforación gastroduodenal) o bacteriana (peritonitis séptica).

También puede involucrarse dentro de esta forma favorable de inflamación, la que ocurre en los focos de fractura y que da lugar a la formación del callo. Este se produce como consecuencia de la alteración vasomotora debida al traumatismo óseo. Después de una fase inicial de vasoconstricción, que es poco duradera, se produce una vasodilatación, que persiste durante poco tiempo. Con la vasodilatación, se manifiestan diversas modificaciones locales: En las partes blandas perifracturarias aparece edema, rico en proteínas, rodeando la región del hematoma en el que están sumergidos los dos extremos fracturarios. En los dos cabos óseos se produce una descalcificación; las sales cálcicas expoliadas, se desplazan localmente, dando lugar a una atmósfera rica en calcio, que rodea los dos extremos óseos.

Ahora bien; Para que la reacción inflamatoria Post-traumática se desarrolle en un sentido favorable, es necesario que se cumplan determinados requisitos: Por ejemplo, ha de haber una cifra adecuada de Protidos en la sangre. Si existe Protidopenía con hipoprotidemia, el Proceso inflamatorio falla en su finalidad reparadora. El exudado inflamatorio, que es pobre en Protidos, no constituye terreno adecuado Para la invasión y colonización Por los fibroblastos que han de organizarlo. Como consecuencia, la reparación se hace tardíamente, y en forma de un tejido poco consistente, de resistencia disminuída.

Para evitar la reacción inflamatoria desfavorable, es necesario efectuar una Previa normalización de la Protidemia y Practicar la anastomosis sin rodete Prominente en su superficie interna, Para lo cual es muy útil la sutura en un Plano, que Proporciona una superficie interna lisa, no estenosante.

Otro hecho que también Puede intervenir de modo desfavorable cambiando el signo de la reacción inflamatoria, es la Previa administración de corticoides; en estos casos la reparación de una herida accidental o Quirúrgica Puede Presentar un retardo o un fallo completo.

En algunos Pacientes que Presentan reacción alérgica al catgut, el empleo de este material orgánico Para la sutura Puede Provocar el fallo de la misma.

Para que el Proceso inflamatorio reparador se efectue con normalidad, es también indispensable suministrar al Paciente un aporte vitamínico adecuado. En los individuos con carencia vitamínica, la reparación se Produce con retardo y es de mala calidad. Ya de antiguo era conocido el siguiente hecho: cuando en las Guerras, el flujo excesivo de heridos obligaba a acomodarlos en las iglesias habilitadas a modo de hospital de campaña, se había observado que los Pacientes que se hallaban en las Partes soleadas de la iglesia curaban sus heridas con rapidez. Por el contrario, los que se encontraban en sitios oscuros, donde nunca llegaban los rayos del sol, las heridas adquirían una desesperante torpidez, tardando mucho mas tiempo en curar.

Otro factor que tambien interviene, favoreciendo el fracaso del Proceso reparador, esta constituido Por la existencia de otros fenómenos inflamatorios a distancia. Es el caso de lesionados con traumatismos múltiples o Polifracturados, en los que es frecuente observar la falta de consolidación en una o dos de las diversas fracturas.

En el desarrollo del Proceso inflamatorio reparador, en

cirugía, hay que señalar la importancia del factor nervioso. Las regiones sin inervación, ante la acción de un estímulo reaccionan de un modo tórpido, con un proceso inflamatorio atónico, que en muchos casos no llegan a la reparación.

Es también importante señalar la influencia sobre el proceso inflamatorio, del factor psíquico. En las heridas de guerra este hecho se pone en franca evidencia: entre los pertenecientes al ejército vencedor, que se hayan en seguridad, en un ambiente de optimismo, con un estado general de tono elevado, la reparación de las heridas es más rápida. Por el contrario, entre los prisioneros, pertenecientes al ejército derrotado, con depresión psíquica en condiciones de ansiedad por su incierto porvenir, a veces, todavía en zonas de inseguridad, sometidos a bombardeo, la reparación de sus heridas es más lenta y muchas veces fracasa en la formación del callo óseo.

Hay una alteración local que se observa en los procesos inflamatorios y que pueden ser de gran importancia para el cirujano: se trata del edema, el cual puede acarrear alteraciones locales o generales. En las quemaduras de la boca o del cuello, puede presentarse un edema de glotis, de consecuencias desfavorables si no se interviene practicando una traqueotomía. En algunas operaciones sobre el cuello, extirpación de tumores cervicales, bocio, vaciamientos

Sanglionares, etc. Puede tambien observarse la aparición de un edema de glotis que exige una traqueotomía de urgencia. En los traumatismos torácicos, alrededor de un foco de contusión Pulmonar, se Produce un edema, a veces hemorrágico, que da lugar a una ocupación, que es lo que antes se denominaba Pneumonia traumática. La Pneumonia traumática, entendida como una Pneumonia típica, Producida Por el Pneumococcus, no existe. Los caracteres clínicos y la evolución del Proceso son distintos. Se trata de una zona contusiva rodeada de edema, de un "chichón Pulmonar". De ahí que se resuelva no Por crisis sino Por lisis y que no se observe Pneumococcus en el esputo, el cual no es herrumbroso, sino hemático. Los antibióticos no ejercen aquí, la menor influencia curativa; se han de administrar únicamente a título Preventivo, Para evitar la infección secundaria del foco. En cambio, es muy útil la administración de corticoides y de sustancias antiinflamatorias, aparte de la Práctica de una traqueotomía, con aspiración Periódica de los exudados y secreciones, y la oxigenoterapia.

Alrededor de un derrame sanguíneo se Produce siempre una reacción inflamatoria, que es causa de edema e irritación local. Este, Por la situación del derrame, Puede dar lugar a fenómenos graves. En algunos Procesos se observa la aparición de edemas que si son abundantes o generalizados dan lugar a

trastornos de mayor embargadura, que entran dentro de lo que ocurre en el shock traumático y las quemaduras. La pérdida local de plasma da lugar a una hipovolemia, a consecuencia de la cual se produce anoxia, que al actuar sobre las paredes capilares de todo el organismo, aumenta su permeabilidad y provoca una plasmorreia generalizada, lo cual incrementa la hipotensión y la anoxia. En estos casos, para evitar el edema local en especial en quemaduras, recurrimos a la colocación de un vendaje a presión. La normalización de la volemia, el aumento de la presión oncótica y la administración de corticoides y de sustancias antiinflamatorias coadyuvan al mismo fin.

En cirrosis puede observarse un proceso inflamatorio de tipo alérgico, que asienta en alguna víscera, sobre todo en el páncreas, a veces en el intestino, con menor frecuencia en el testículo o en el útero. Los síntomas inflamatorios aparecen con gran intensidad dando lugar a los llamados INFARTOS VISCERALES o HEMOPLEJIAS. Estos infartos pueden ser esquemáticamente de dos tipos: el infarto seroso caracterizado por un gran edema, y el infarto hemorrágico en el que hay roturas capilares e infiltración sanguínea.

No se conoce exactamente la causa de estos infartos viscerales, pero se cree que son de origen reflejo, a partir de un foco de irritación (litiasis biliar en el infarto

Pancreático, Por ejemplo), Produciéndose Por un mecanismo alérgico. En el infarto seroso, Pancreatitis edematosa o apoplejia serosa, las lesiones son reversibles. En la hemorrágica son en general, irreversibles.

Un punto importante en el tratamiento del proceso inflamatorio es el del reposo y tratamiento postural adecuado. La región afectada se coloca en una posición que facilite el desahue sanguíneo con el fin de evitar la estasis venosa y el edema consiguiente, manteniendo una hiperemia activa. Si se trata de una extremidad, la región inflamada se colocara a la altura del corazón, descansando sobre una ferula.

La falta de reposo favorece considerablemente la progresión del proceso inflamatorio el cual presenta una aceleración en el tiempo y una extensión en el espacio.

Los intensos edemas locales aumentan la tensión de los tejidos y producen una compresión de las vénulas, que son los vasos sanguíneos de paredes más fácilmente colapsables. De este modo se favorece la aparición de una estasis venosa que, unida a la acción de las toxinas microbianas sobre la sangre, acaba con frecuencia ocasionando una trombosis de las pequeñas raicillas venosas. En un principio, esta trombosis, sino progresa tiene una acción beneficiosa pues tiende a

bloquear el foco, a enclaustrarlo sustrayendo de su acción tóxica el resto del organismo.

Pero si va progresando y ascendiendo por las venas de mayor calibre, la tromboflebitis que en esta se produce, se erige en un foco de sepsis de primer orden, apareciendo un cuadro de septicemia, con metastasis purulentas en otros puntos del organismo. El tratamiento postular manteniendo la región inflamada algo por encima del nivel del corazón y el reposo absoluto hacen desaparecer el edema. La administración de corticoides y de sustancias antiinflamatorias y diuréticas es también muy útil para evitar el edema local.

En los traumatismos óseos o articulares la persistencia del edema post-inflamatorio da lugar a rigideces articulares con disminución de los movimientos. El edema, rico en protidos, se organiza; los protidos se coagulan; el tejido conjuntivo vecino prolifera y organiza estos coagulos, fraguándose adherencias que sinfisian los diferentes elementos. Para evitar esta complicación es muy útil el empleo del vendaje a presión el cual, se hace un grueso considerable de algodón sobre el cual se aplica una venda de gasa sin orillar; se obtiene de este modo una compresión uniforme que evita la estasis venosa y el edema, sin perturbar la circulación arterial.

Un Problema terapéutico que a veces se plantea en los Procesos inflamatorios en cirugía es el que hace referencia a la indicación de aplicación local de calor o de hielo. En que casos esta indicado el uno o el otro? La acción del frío y la del calor aplicados localmente es distinta. Cuando se trata de un proceso inflamatorio intenso, que se inicia, que comienza a establecerse y va adquiriendo rápido incremento esta indicada la aplicación local de una bolsa de hielo ya que con ello obtenemos una inhibición de los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación, con lo cual esta se suprime. La acción local del hielo es pues, favorable, y su efecto se demuestra por la rápida supresión del dolor. Es lo que se observa en la Tromboflebitis aguda: con el hielo desaparece el dolor y el proceso inflamatorio es inhibido. Esta acción inhibidora del hielo es a veces tan intensa que llega a obnubilar los síntomas.

Cuando el proceso inflamatorio se halla en plena evolución, francamente desarrollado, entonces no es aconsejable la aplicación de hielo, sino que esta indicada la aplicación de calor. Como que el proceso inflamatorio ya ha adquirido su pleno desarrollo, ha pasado el momento de pretender inhibir su curso ascendente. Lo que hay que proponerse en estos casos, no es evitar o frenar la aparición del foco inflamatorio ya que este ha aparecido; lo que debe buscarse

es favorecer su desaparición; Procurando acelerar la reabsorción del mismo. Por ello es útil la aplicación local de calor que provoca una vasodilatación con hiperemia activa; el aumento del flujo sanguíneo apresura el lavado y barrido de los residuos inflamatorios.

Un hecho importante, en relación con la inflamación en cirugía, es el de la existencia de procesos inflamatorios enclaustrados. A veces nos encontramos con un foco inflamatorio bien limitado, con un contenido purulento más o menos abundante, pero que se halla a tensión. Es lo que se observa en focos inflamatorios situados dentro de un espacio pequeño y limitado por paredes rígidas; por ejemplo, un adenofleom de la cavidad poplitea, limitado por la rígida aponeurosis poplitea; una parotiditis aguda, limitada por la cápsula parotídea inextensible; en algunos abscesos de la región glútea consecutivos a una inyección infectada con pus a gran tensión, rodeado de un tejido escleroso, lardáceo; en las pericarditis agudas; en los abscesos osteomielíticos, etc. en estos casos aunque se administran antibióticos, la medicación no alcanza el foco ya que, debido a la gran tensión del mismo, se produce una compresión de las venas que lo rodean, que de este modo llegan a trombosarse. El foco queda, pues, excluido de la circulación, sin que la sangre pueda llevar a él los antibióticos que se administran. Pues

bien, en estos casos, para que el antibiótico se ponga en contacto con los gérmenes y actúe sobre los mismos, es necesario, cuando hay una colección supurada actuar quirúrgicamente, disminuyendo la tensión del foco mediante una incisión con evacuación del contenido purulento. O cuando todavía no se ha formado el pus, es necesario administrar sustancias que difundan el proceso o que disminuyan la acción inflamatoria, es decir, corticoides o sustancias antiinflamatorias. En estos casos la simple administración de corticoides agravaría al enfermo ya que favorece la difusión del proceso. Pero como que se dan en un paciente que previamente ha sido "inundado" con antibióticos, al difundir el proceso lo que ocurre es que hace los gérmenes accesibles a la acción del antibiótico: hace salir de su refugio a los gérmenes que se hallaban enclaustrados, al abrigo de todo ataque.

El tratamiento antiinflamatorio sugerido en Odontología por la gran mayoría de Profesionales de la Salud Oral, es la aplicación local de hielo inmediatamente después de la cirugía con el objetivo directo de "evitarle" al paciente la molestia del proceso inflamatorio.

Es nuestro deber el dejar muy en claro que este procedimiento si produce efectos clínicos "óptimos" pero siendo manejado en el momento adecuado y de la mejor forma posible.

El hecho de colocar hielo inmediatamente después de la cirugía de por sí, ya está trastornando una fisiología normal, recordemos que el proceso inflamatorio es una respuesta defensiva y reparatriz cuyos protagonistas principales son los vasos sanguíneos, conductores a su vez de los demás factores coadyuvantes de la reacción inflamatoria. Si se sugiere a un paciente colocar hielo continuamente en el área intervenida, se está produciendo una vasoconstricción local que disminuye en gran forma la llegada de todo el "escuadrón" inflamatorio y de reparación, lo cual, de manera obvia, redundará en un proceso totalmente interrumpido que dará como resultado un desarrollo trastornado y una reparación, a más de demorada, defectuosa.

Basados en nuestras propias inquietudes, en el conocimiento de personas que han estudiado el tema, en nuestra propia investigación, y además, en la relativa experiencia que nos asiste a este respecto, nos permitimos sugerir a través de este proyecto de grado que se recomiende a los pacientes intervenidos, en el campo odontológico, la aplicación del hielo, si es necesaria, en forma EXTERMINAL e INTERMITENTE con el fin de no producir un cierre continuo y constante de los vasos sanguíneos del área afectada. Esta manipulación del hielo, debe recordarse al paciente, es únicamente el día de

la cirugía y no inmediatamente después de terminarla sino dos o tres horas después de finalizar la intervención quirúrgica, tiempo prudencial para que el fenómeno anestésico haya desaparecido y los tejidos estén desarrollando su cuadro inflamatorio.

Para los días subsiguientes, debe desaparecer la terapia del hielo y predominar la terapia del calor, esto con el fin de promover una vasodilatación local que aumente la llegada vía hematológica, de las células de limpieza que eliminarán de la zona todo vestigio degradable e infectante, y mejoraran, por ende la cicatrización.

Nuevamente deseamos recordarles, que el proceso inflamatorio post-quirúrgico NO ES UNA COMPLICACION DE LA CIRUGIA REALIZADA (mientras se encuentre dentro de los parámetros normales), SINO POR EL CONTRARIO, ES UN PROCESO FISIOLÓGICO, NORMAL QUE AYUDA AL RESTABLECIMIENTO DE LA ZONA INJURIADA.

La inflamación es una manifestación orgánica, oculta que puede enmascarar una enfermedad o un fenómeno infeccioso que no se han previsto.

## VII. CONCLUSIONES.

Ahora que hemos descrito el Proceso inflamatorio y sus secuelas, es importante considerar su Papel y sus efectos en la medicina clínica. Existe una pequeña duda respecto a que la respuesta inflamatoria se designa para dos finalidades Particulares: H) Librar al cuerpo de invasores extraños, Particularmente microbios; y II) Disponer efectivamente del tejido lesionado ocurriendo entonces la curación.

Así, la inflamación se Presenta en respuesta a toda clase de infecciones (Por bacterias, virus, fungicos, etc) y a toda clase de tejidos lesionados, inurias Químicas, infartos, Quemaduras, etc.

De otra Parte, la inflamación y su secuela de Perturbación de la función y dolor constituyen uno de los Problemas mas frecuentes en el consultorio odontológico. En realidad, la inflamación es una reacción de defensa del organismo contra distintos tipos de agresiones físicas, Químicas o biológicas que trata de limitar la difusión o detener o expulsar el agente agresor. Se trata por lo tanto, de un Proceso habitualmente útil y necesario para el organismo. Sin embargo, la Patología existe justamente porque los mecanismos normales del individuo para Protegerse y adaptarse a los cambios tanto somáticos como Psicológicos, Pueden fallar, distorsionarse o desbordarse.

Se ha visto que algunas veces que la respuesta inflamatoria no es lo bastante suficiente en su objetivo. Por ejemplo, cuando las bacterias piógenas no son destruidas inmediatamente se forma un absceso; cuando los irritantes en general persisten en los tejidos, se desarrolla la inflamación crónica.

En circunstancias particulares, aparentemente la inflamación es más mala que buena. Cuando la inflamación afecta las articulaciones (Artritis Reumatoidea, por ejemplo) el cartilago puede ser lesionado por las enzimas lisosomales de los neutrófilos que entran al área, esto forma un círculo vicioso de injuria repetida e inflamación persistente. Eventualmente, deformidades graves resultan por destrucción progresiva de las articulaciones.

La investigación en este campo a traído consigo tres importantes niveles de cuestionamiento: el primero, ¿cual es el agente causal? En la Artritis Reumatoidea se sospecha que mecanismos inmunológicos están involucrados. Complejos inmunes son detectables en el fluido sinovial reumatoideo. Pero la naturaleza de los estímulos antígenicos no se conoce.

Segundo, el dano mediado por enzimas lisosomales puede ser minimizado por un número limitado de neutrófilos que entran a la articulación, o por liberación de enzimas de prevención de los neutrófilos? Los últimos trabajos investigativos se han centrado en como ocurre la descarga lisosomal, y sobre si la membrana

lisosomal Puede ser "estabilizada".

Tercero, como operan las drogas denominadas antiinflamatorias? Estos agentes incluyen la Aspirina y drogas afines (Indometacina, Fenilbutazona, etc) y los adrenocorticosteroides. Anteriormente, mencionamos que la Aspirina y drogas afines inhibían la síntesis de Prostaglandinas. Esto afectaría la Producción de mediadores o los Procesos celulares que son regulados por los niveles de AMP-Cíclico. Las hormonas esteroideas han sido propuestas para muchos efectos; el más significativo es, probablemente, la estabilización de las membranas lisosomales.

En el glomerulo renal, la inflamación (Glomerulonefritis) puede resultar de deposición local de complejos inmunes. Estos inducen injuria del lecho capilar glomerular (revelado por la presencia de proteínas plasmáticas y células sanguíneas en la orina). Si el grado de injuria es lo suficientemente severo o si la inflamación crónica se desarrolla, la resolución no puede ocurrir y el glomerulo es reemplazado eventualmente, por tejido fibroso. Si muchos glomerulos son afectados este cambio puede originar una insuficiencia renal, otro infortunado efecto del proceso inflamatorio y sus secuelas.

La inflamación puede presentarse en las paredes de los vasos sanguíneos "vasculitis". Por ejemplo, la "Arteritis" se puede

originar de conglomeración de complejos antígeno-anticuerpo en la pared; la "Flebitis" usualmente resulta de injuria local o de infección de la vena. La consecuencia mas seria de la Vasculitis es el dano endotelial el cual, predispone al paciente a una Trombosis Local con el inminente peligro de un embolismo para un posterior y muy seguro infarto.

El proceso de reparación algunas veces puede causar serios problemas. Se ha descrito ya la contracción del tejido de granulación y su papel en el cierre de heridas; sin embargo, en algunas situaciones, este fenomeno puede tener consecuencias desastrosas para el paciente. En las quemaduras por ejemplo, esta contracción causa desfiguración, tambien se pueden en otros casos, inmovilizar articulaciones. En la cavidad peritoneal se puede ocasionar obstrucción intestinal, en el corazón se pueden deformar válvulas como resultado de una Endocarditis en pacientes con antecedentes de Fiebre Reumática.

Son estas algunas de las "patentes" razones por las cuales se afirma que, aunque la contracción del tejido de granulación es muy importante en el cierre de heridas, no siempre la fisiología normal lleva a un estado de normalidad estructural y funcional, a pesar de que se haya desarrollado dentro de sus propios parametros naturales.

Ahora bien, ¿que tiene que ver el Proceso de la inflamación con el cáncer? El Papel de la inflamación en la causa o la Prevención del cáncer se ha debatido Por muchos años. Es en extremo improbable que la inflamación "Per-se" Produzca cáncer. Los tumores que aparecen (raramente) en lesiones inflamatorias crónicas, como ulceraciones estomacales o de colon, y quizás en la Piel, resultan Probablemente del continua trauma y Por ende daño en las células del área. Realmente, la evidencia disponible sugiere que la inflamación Puede actuar "limitando los tumores", se ha Propuesto Por ejemplo, que la infiltración de células inflamatorias en tumores de seno Puede ser un buen Pronostico dado que la difusión de células malignas Podria ser reducida Por las células inflamatorias.

Un trabajo reciente del Grupo de Francois Jacob en Paris corrobora esta idea. Dicho Grupo encontro que las células tumorales liberan un factor que "Previene la inflamación" (en Particular la infiltración leucocitaria), y que ademas los macrofaeos Por si mismos no se adhieren a las células tumorales In Vitro, sin embargo, a las células normales si. Estos efectos, en combinacion, Podrian ser beneficiosos Para las células tumorales Permitiendoles una mejor invasion y establecimiento en los tejidos.

Paralelamente, el mismo Grupo observo que los macrofaeos no se adhieren tampoco a las células trofoblásticas, Por lo tanto, se sugirio que un mecanismo similar Podria explicar la falta de

inflamación que acompaña a la invasión trofoblástica de la región uterina durante el embarazo.

La mejor manera de concluir la IMMUNOPATOLOGIA DEL PROCESO INFLAMATORIO es una breve revisión de su esencia y sus fenómenos. Cuando los tejidos son atacados por una noxa, los mastocitos (y probablemente otras células) liberan rápidamente mediadores que causan vasodilatación y lesión vascular (los mastocitos actúan como "centinelas" en los tejidos y son ellos los que alertan a las células endoteliales que están en el Perimetro de la zona injuriada). El dano tambien puede ocurrir si hay injuria directa sobre el vaso; así, una "sopa inflamatoria hierve" en los tejidos con ingredientes que se van adicionando al exudado y a las células destruidas. Estos ingredientes provocan mas dano vascular y atraen leucocitos fuera de las venulas. Los leucocitos fagocitan las bacterias y acaban con los restos celulares. Los linfocitos llegan si se involucran procesos inmunológicos mediados por células. Los mediadores tambien pueden entrar a la circulación y causar efectos sistémicos, como la fiebre por ejemplo. Si el irritante persiste, el proceso se tornara cronico, de otra parte, si el tejido destruido es considerable se considerara una reparación con vasos sanguíneos nuevos, Proliferación de fibroblastos y formación de un tejido cicatrizal.