

**RESPUESTA ANTE  
LA INJURIA TISULAR  
INFLAMACIÓN**

**Fonoaudiología y  
Tecnología  
Médica 2009**

**1.**

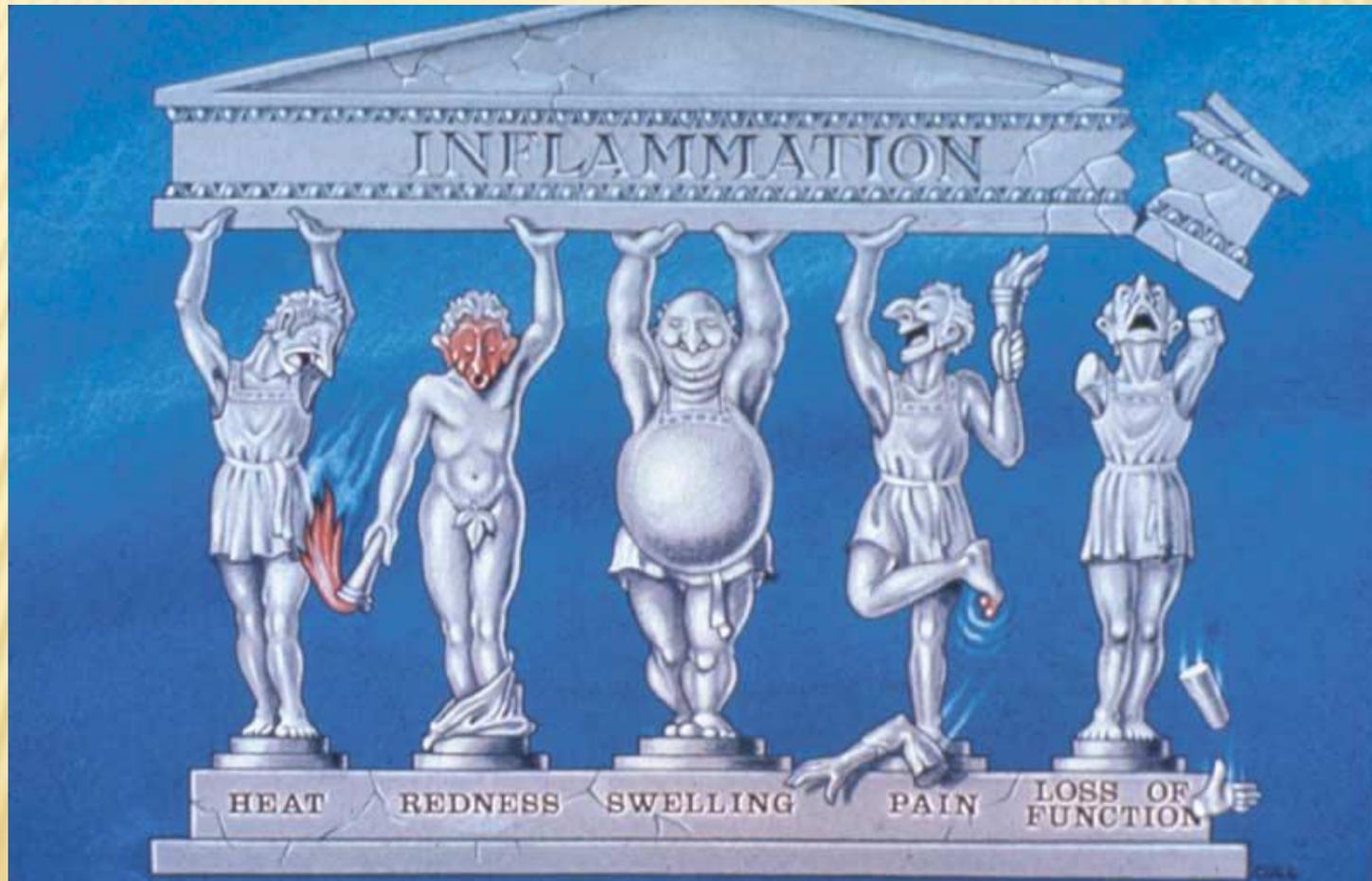
**Prof. Inés Pepper**



# INFLAMACION

- × Reacción de la micro circulación y tejido conjuntivo que lleva a la acumulación de liquido y leucocitos en el tejido extravascular  
Su misión: eliminar al agente injuriente y tejido dañado permitiendo la reparación.
- × Su evento central: la FAGOCITOSIS.

# Signos cardinales de la inflamación



Signos cardinales de la inflamación

Calor      Rubor

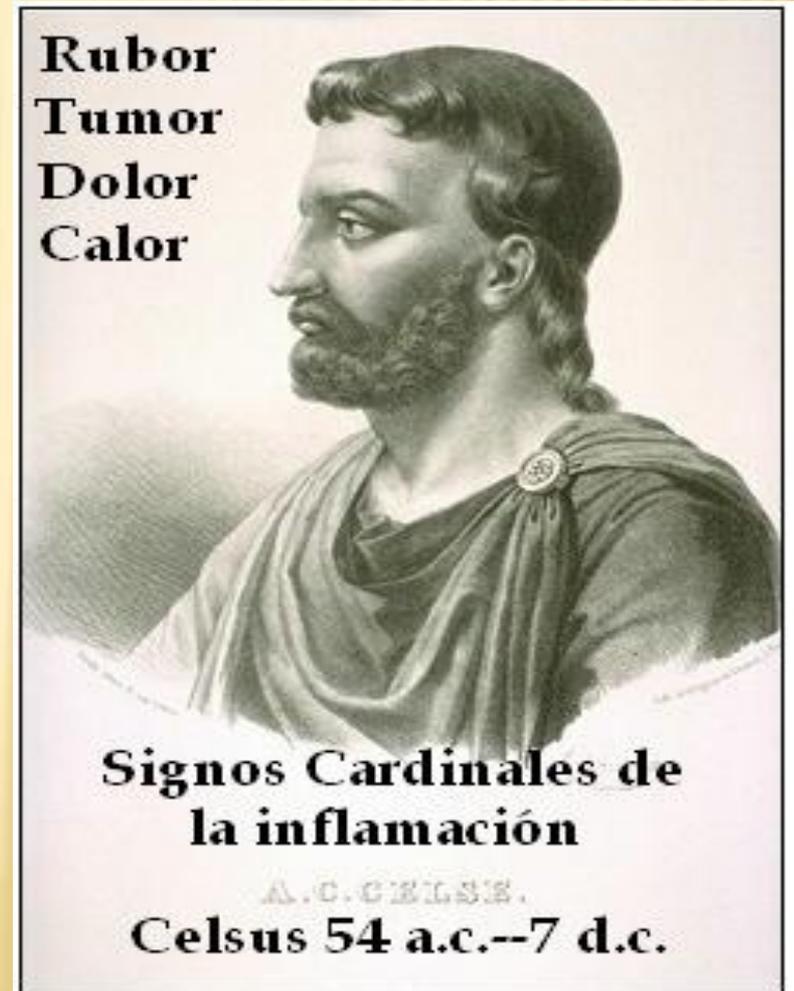


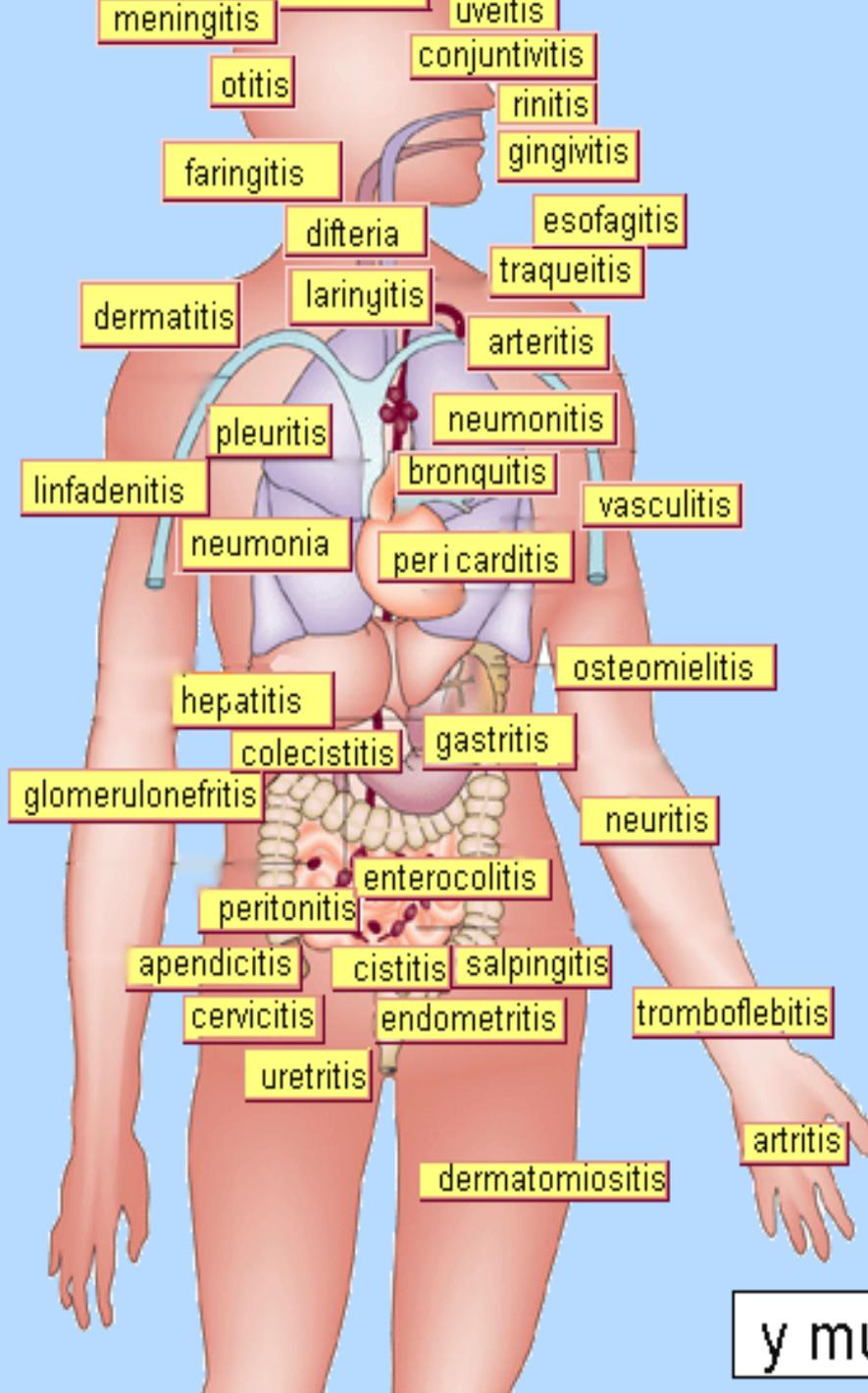
Dolor      Tumor

# SIGNOS CARDINALES DE LA INFLAMACIÓN

## De Medicina A. Cornelii Celsi

- ✘ Es una joya de la literatura latina escrita en los comienzos del período de la República Romana y en los albores de la era cristiana.
- ✘ La obra de este enciclopedista y escritor - médico latino fue la primera que se imprimió en Europa en 1478.





La inflamación, siendo principalmente un fenómeno local, puede afectar a cualquier tejido del organismo.

y muchas más...

# EL EXUDADO ES PATOGNOMÓNICO DE LA INFLAMACIÓN



Ejemplo :exudado purulento en un absceso

**Una inflamación localizada en un determinado órgano, suele presentar efectos sistémicos:**

**Fiebre**

**Sueño**

**Pérdida de apetito**

**Proteínas de fase aguda**



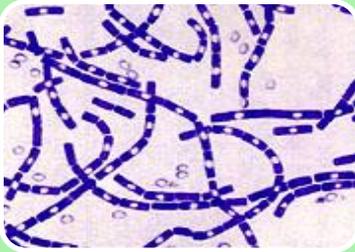


## SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

<b>SIRS</b>	Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$ Taquicardia $> 90$ puls/min Taquipnea $> 20$ resp/min Leucocitos $> 12 \times 10^9$ o $< 4 \times 10^9$ o $> 10\%$ baciliformes
<b>Sepsis</b>	SIRS debido a infección
<b>Sepsis Severa</b>	Sepsis con evidencia de hipoperfusión de órganos
<b>Shock séptico</b>	Sepsis severa con hipotensión

# ETIOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

## 1. FACTORES EXÓGENOS



### MICROORGANISMOS

- BACTERIAS
- HONGOS
- PARÁSITOS Y VIRUS



### TRAUMATISMOS

- GOLPES
- ESGUINCE
- MORDEDURAS



### FACTORES FISICOS Y QUIMICOS

- EXCESO DE FRÍO Y DE CALOR
- LUZ ULTRAVIOLETA
- PRODUCTOS TÓXICOS

# ETIOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

## 2. FACTORES ENDÓGENOS



### HIPERSENSIBILIDAD

- ALIMENTOS ,POLEN
- MEDICAMENTOS Y OTROS

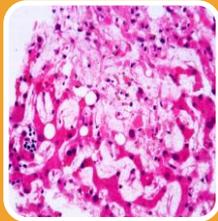


### ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

- ORGANO ESPECIFICAS Y SISTÉMICAS

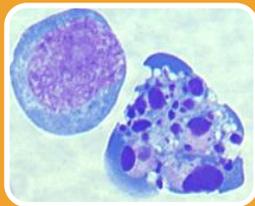
# ETIOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

## 2. FACTORES ENDÓGENOS (CONT.)



PRESENCIA DE TEJIDO  
NECRÓTICO

- Infarto



EN APOPTOSIS

Poco frecuente

BACTERIAS  
VIRUS  
HONGOS  
PARASITOS

FRIO  
CALOR  
RADIACION  
TRAUMATISMO

ACIDOS  
ALCALIS  
TOXICOS  
VENENOS

ISQUEMIA  
NECROSIS  
INFARTO

DAÑO TISULAR

Mediadores quimicos de la inflamación

I N F L A M A C I Ó N

Respuesta inmune  
humoral

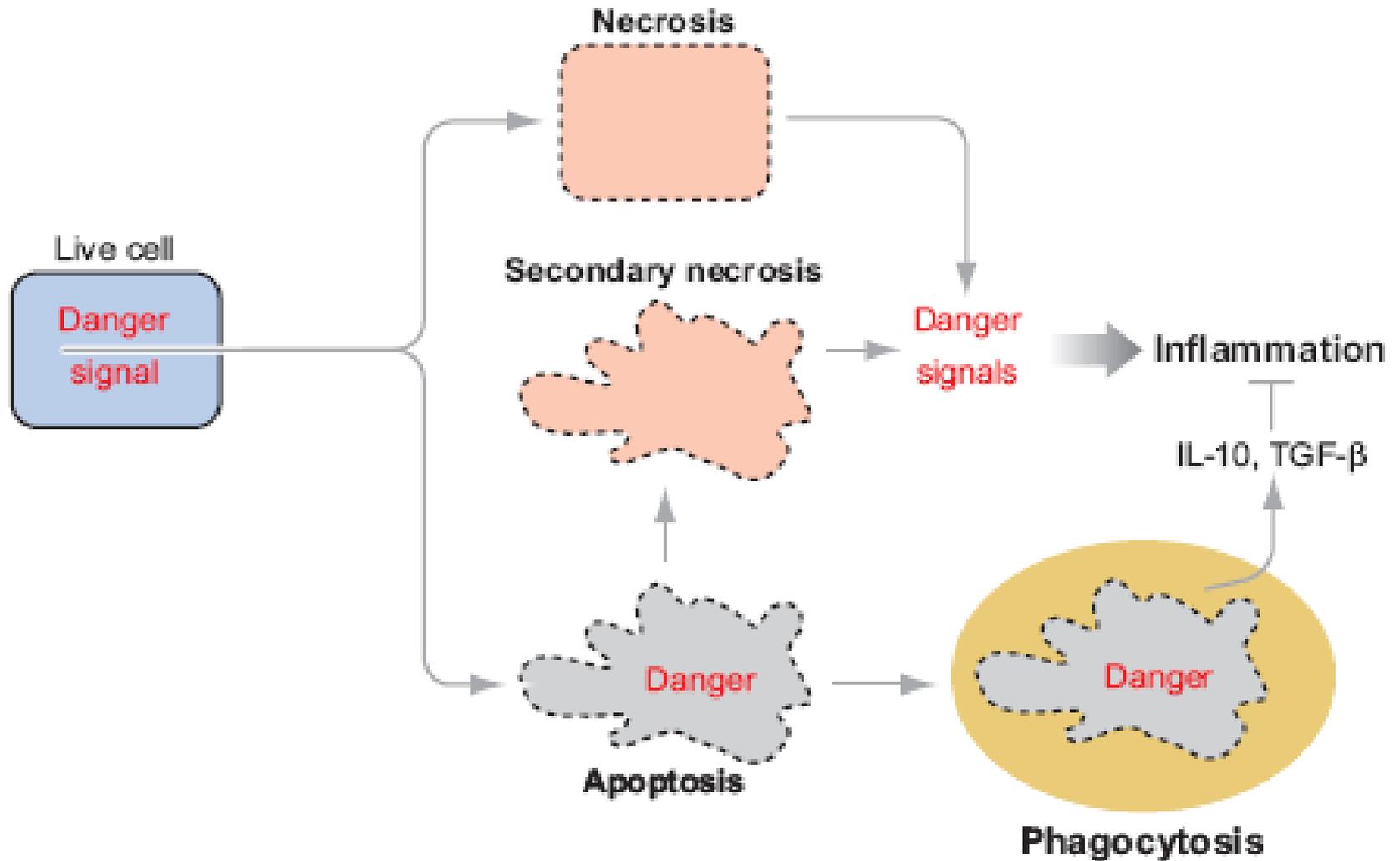
Respuesta inmune  
celular

Mediadores químicos de la inflamación

I N F L A M A C I O N

D A Ñ O T I S U L A R

# Inflamacion post-necrosis



**DAÑO TISULAR**

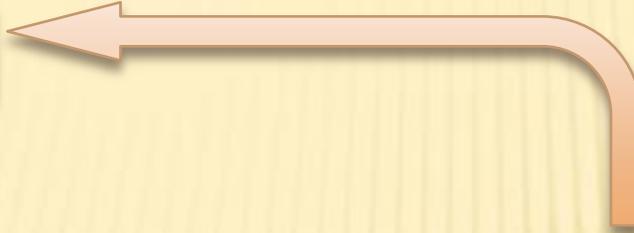
**INFLAMACIÓN**

**FAGOCITOSIS**

**ELIMINACION DEL AGENTE INJURIANTE**

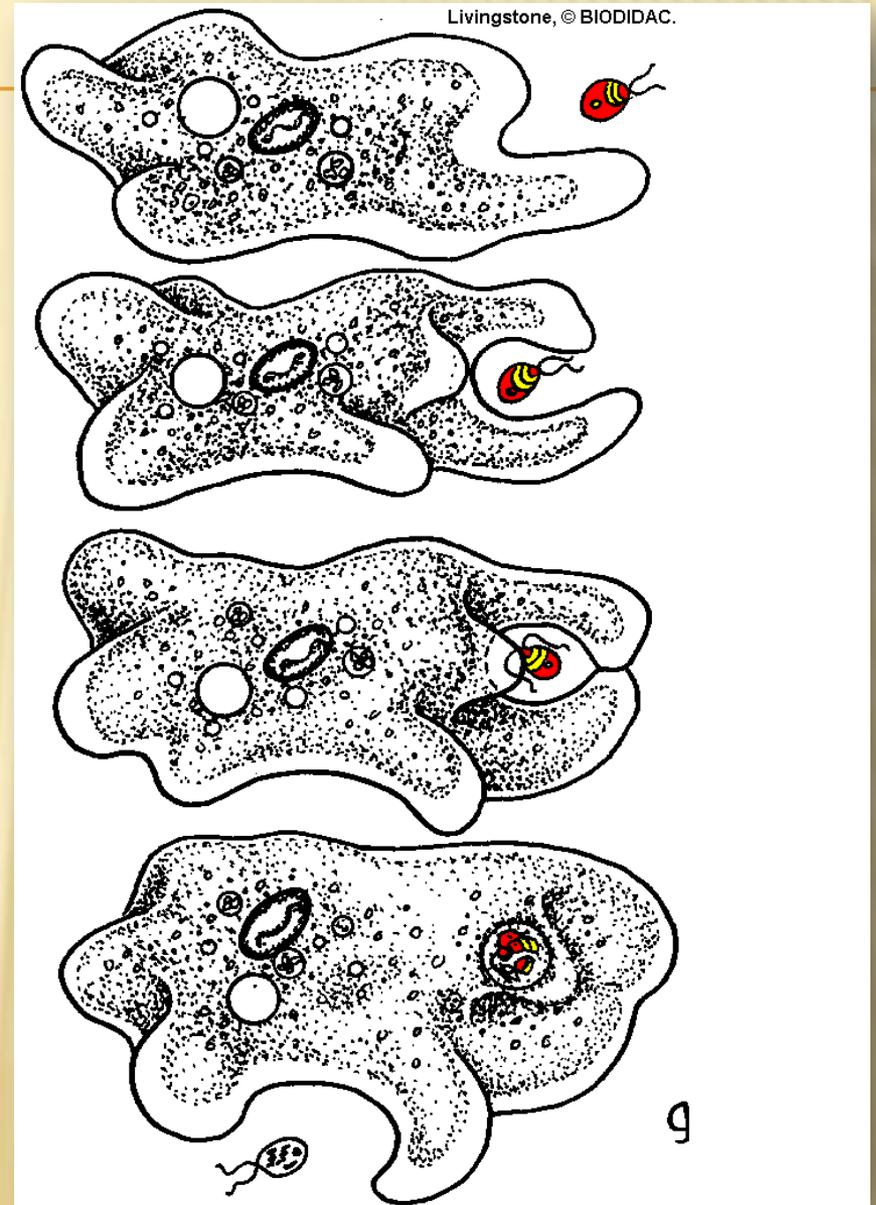
**REPARACIÓN**

**RESPUESTA INMUNE  
ADAPTATIVA**



✘ El evento central  
de la Inflamación  
es la  
**FAGOCITOSIS**

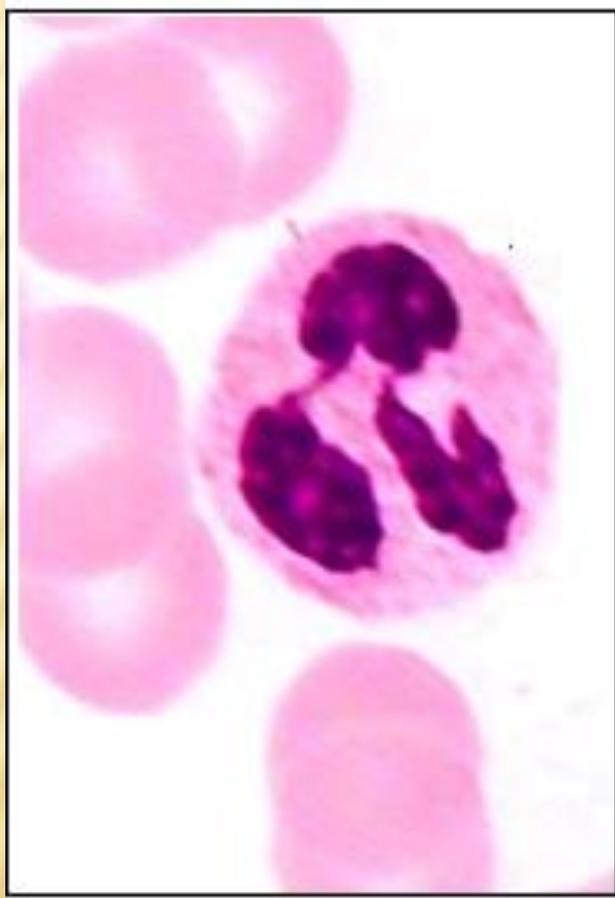
**Todas** las amebas  
fagocitan →



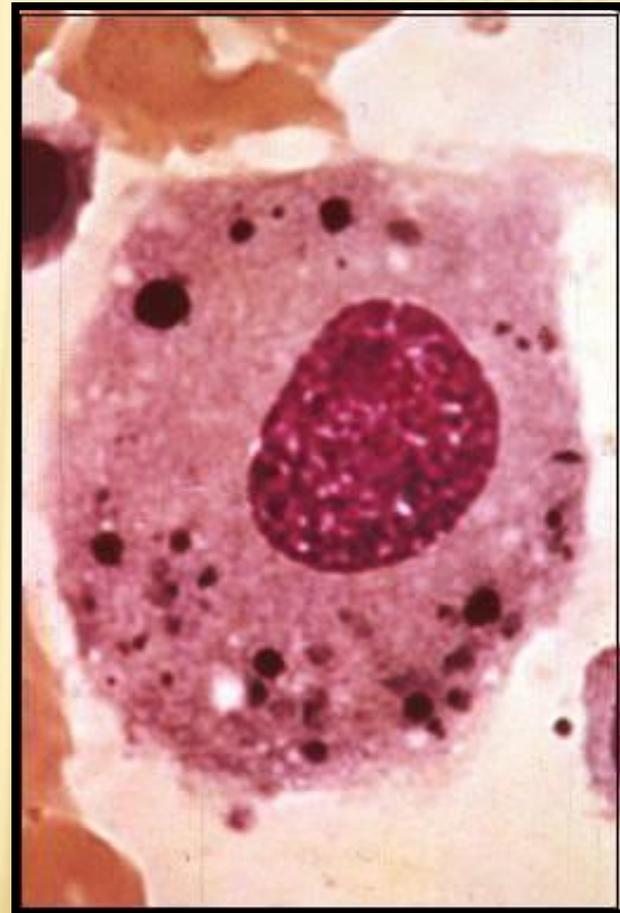
Nosotros en cambio  
sólo tenemos dos tipos  
de células que  
fagocitan: los PMNn y  
los macrófagos



# FAGOCITOS EN MAMÍFEROS

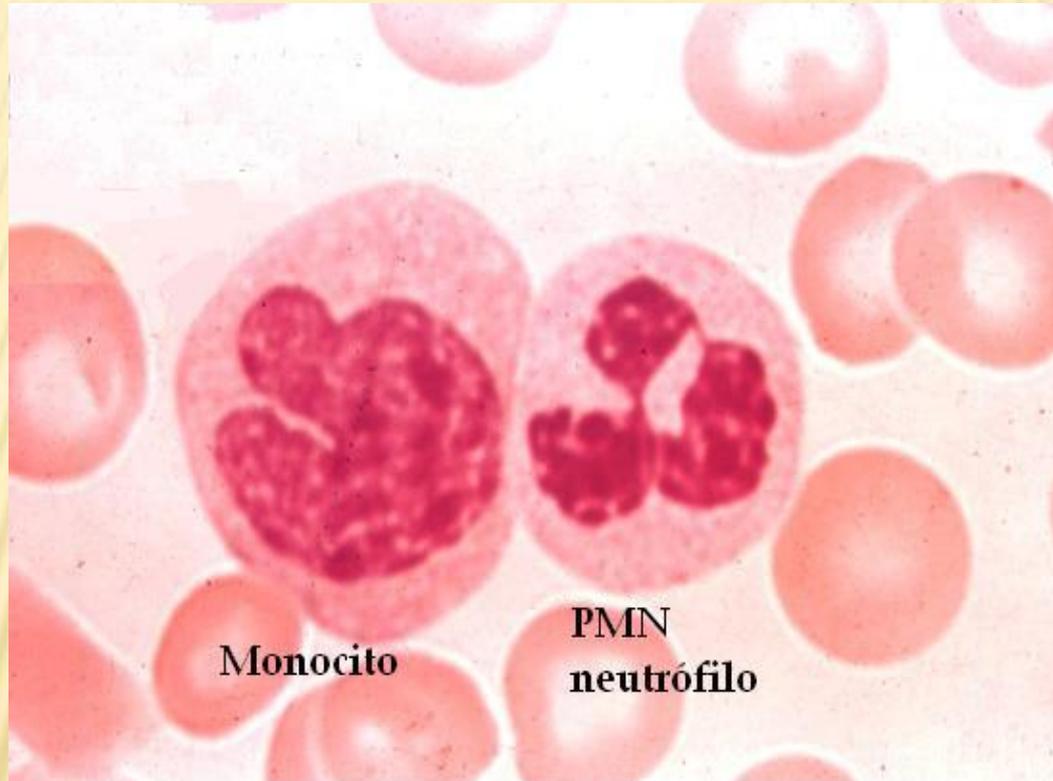


**PMN neutrófilos**



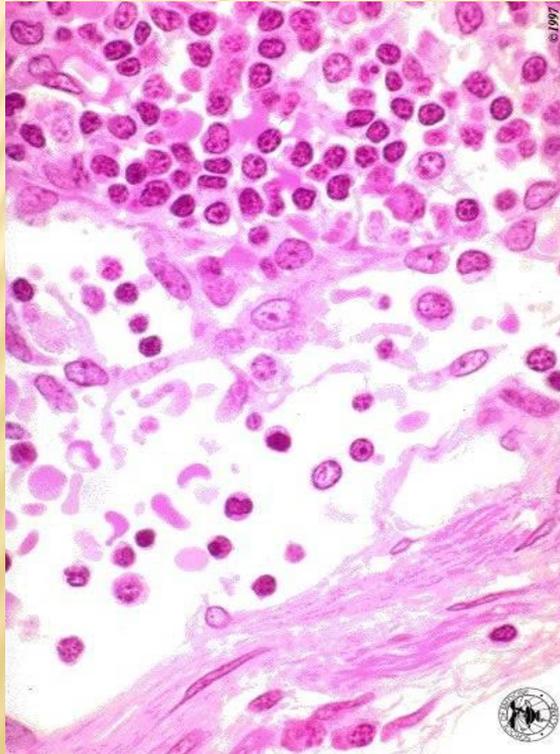
**Macrófagos**

Los macrófagos inflamatorios provienen de monocitos sanguíneos

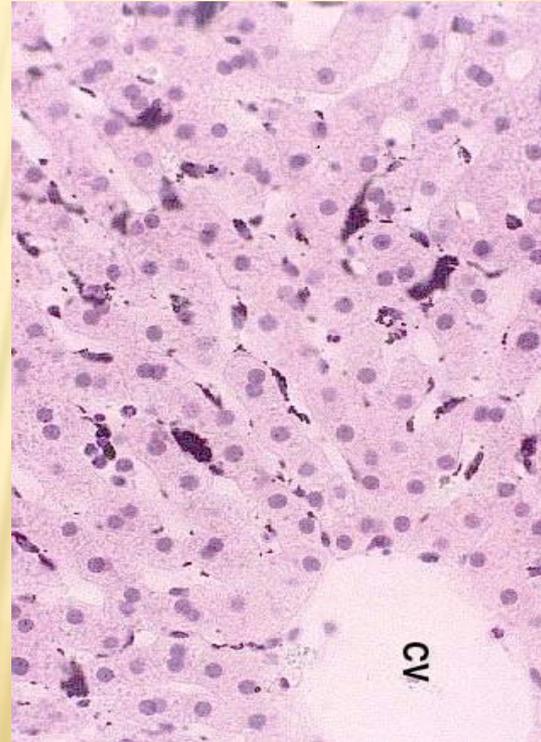


# La Fagocitosis ocurre en dos contextos:

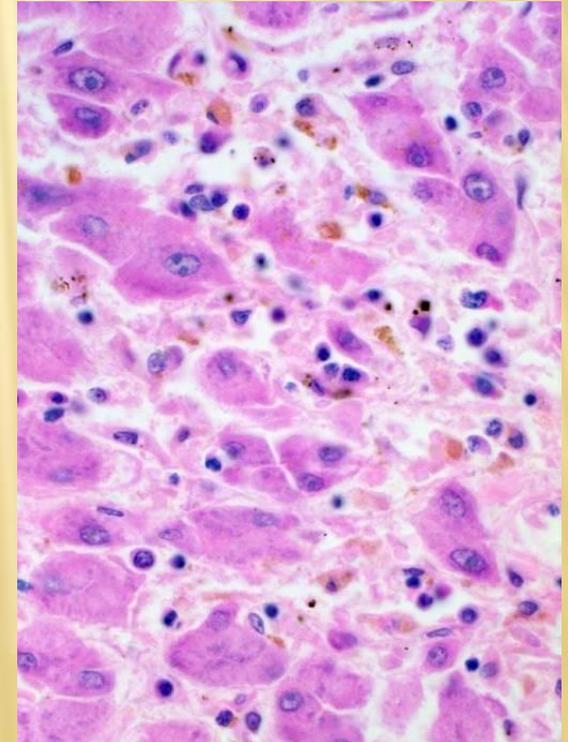
- fagocitosis rutinaria y
- fagocitosis en la inflamación



Macrófagos en Ganglio Linfático



Células de Kupffer en hígado



Hepatitis aguda

# JULIUS COHNHEIM (1839-1884)

- ✘ Introdujo el estudio de las alteraciones funcionales en la patología, iniciando así la fisiopatología.
- ✘ Elaboró, entre muchos otros trabajos, experimentos para estudiar la inflamación en cuanto a su dinámica y al origen de las células presentes en el exudado.



# EXPERIMENTOS DE COHNHEIM

## 1. Cámara anterior del ojo de rana



+ azul de anilina



Leucocitos azules

+ irritación



Leucocitos blancos

+ azul de anilina en  
saco linfático dorsal



Leucocitos azules

+ irritación

+ cantaridina

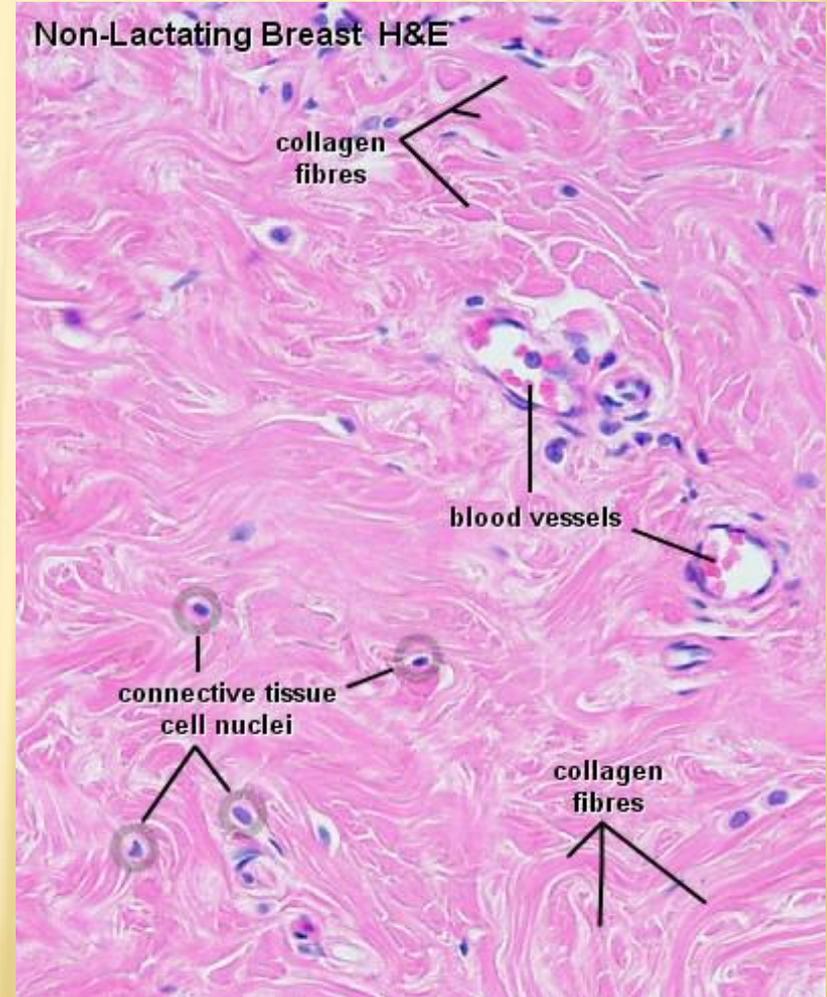
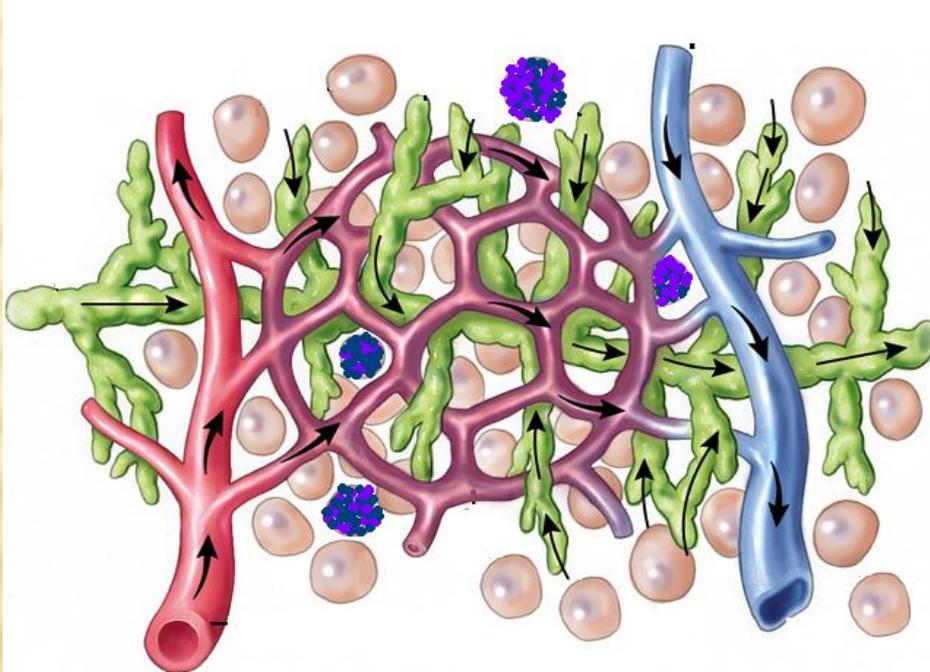


Se producía vasodilatación, se enlentecía la circulación y los leucocitos atravesaban la pared capilar y se concentraban en el lugar irritado

## 2. Mesenterio transparente de la rana

# Protagonistas de la respuesta inflamatoria :

## 1: Tejido conjuntivo y su micro circulación



# Protagonistas de la respuesta inflamatoria :

## 2: Elementos figurados de la sangre

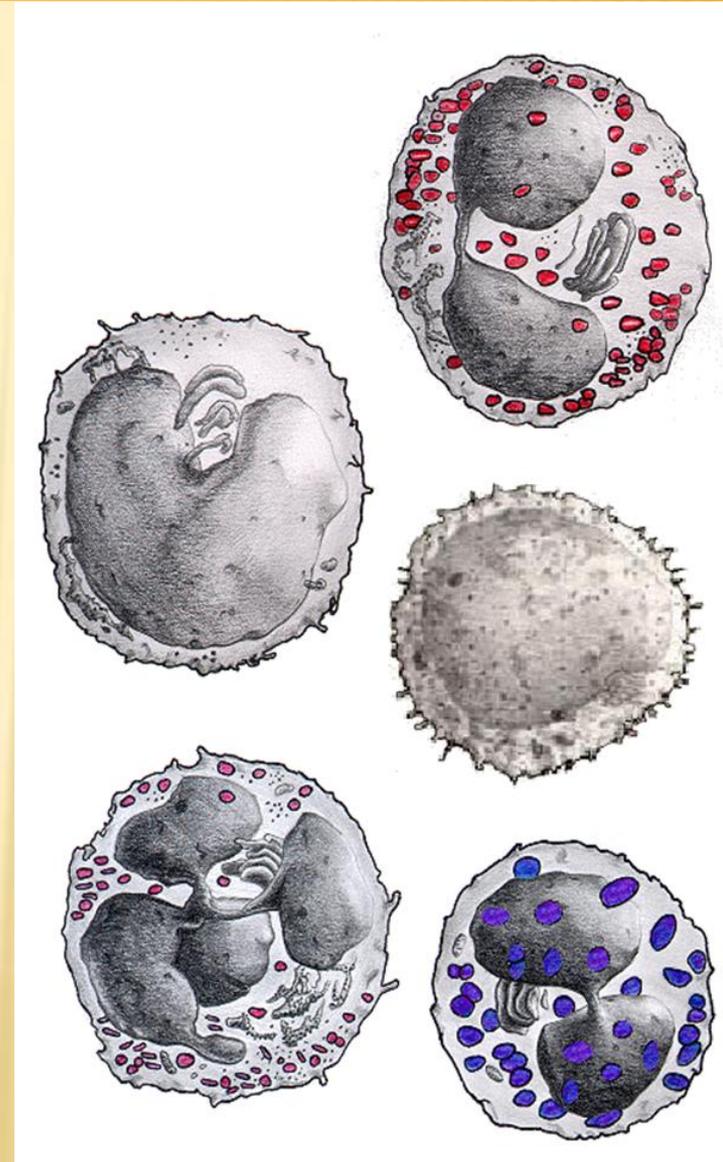
### Polimorfonucleares

- Neutrófilos : fagocitosis
- Eosinófilos : regulación
- Basófilos : MQI

Monocitos : originan macrófagos inflamatorios

Linfocitos : respuestas inmunes adaptativas

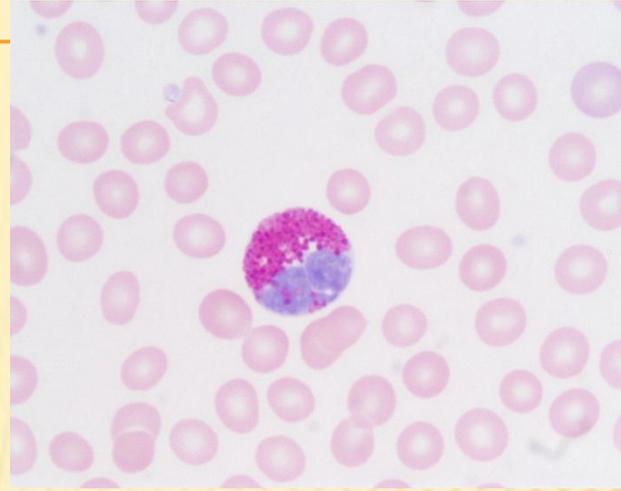
Plaquetas : coagulación y MQI



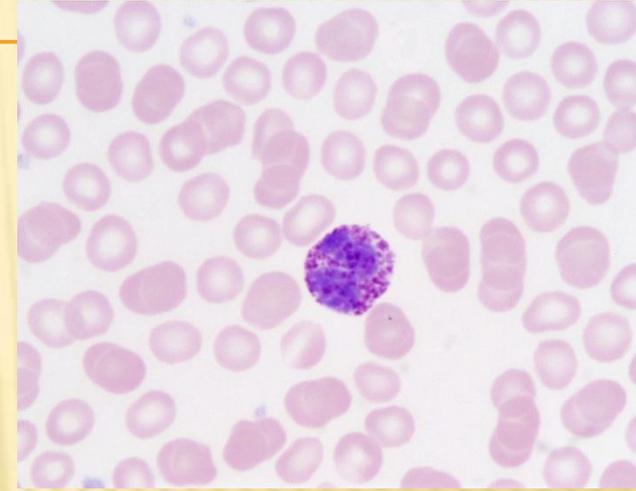
# Elementos sanguíneos



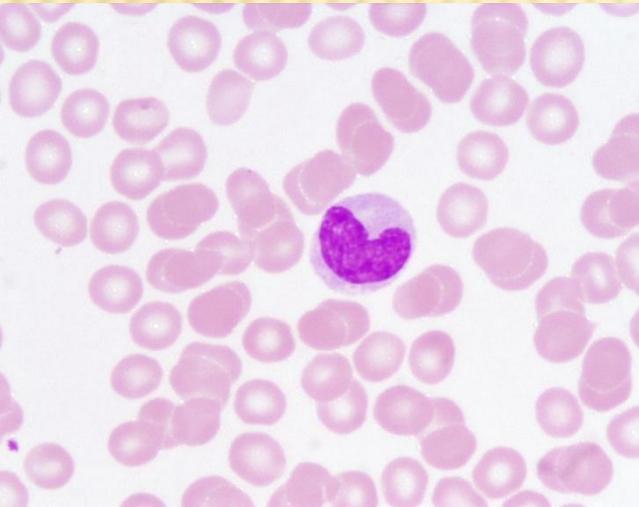
PMN neutrófilo



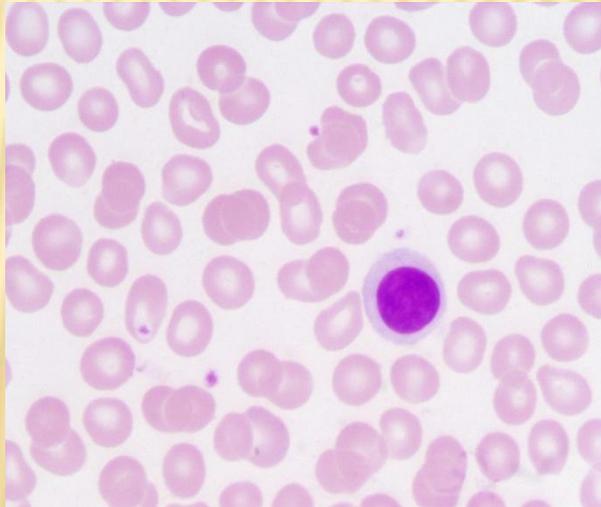
PMN eosinófilo



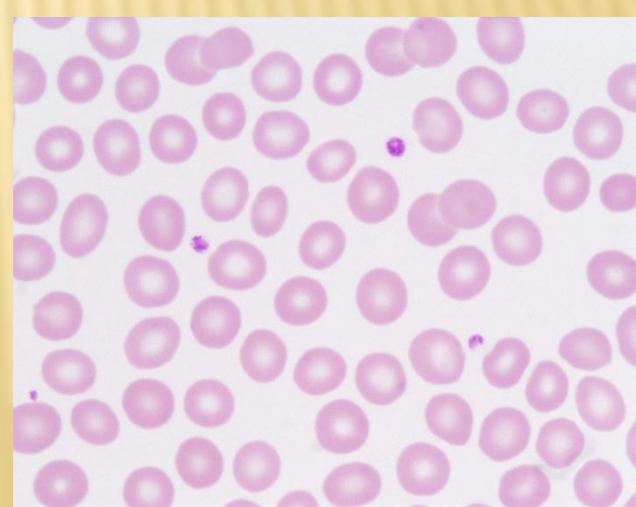
PMN basófilo



Monocito



Linfocito



Plaquetas

# Protagonistas de la respuesta inflamatoria :

## 3: Mediadores químicos de la inflamación

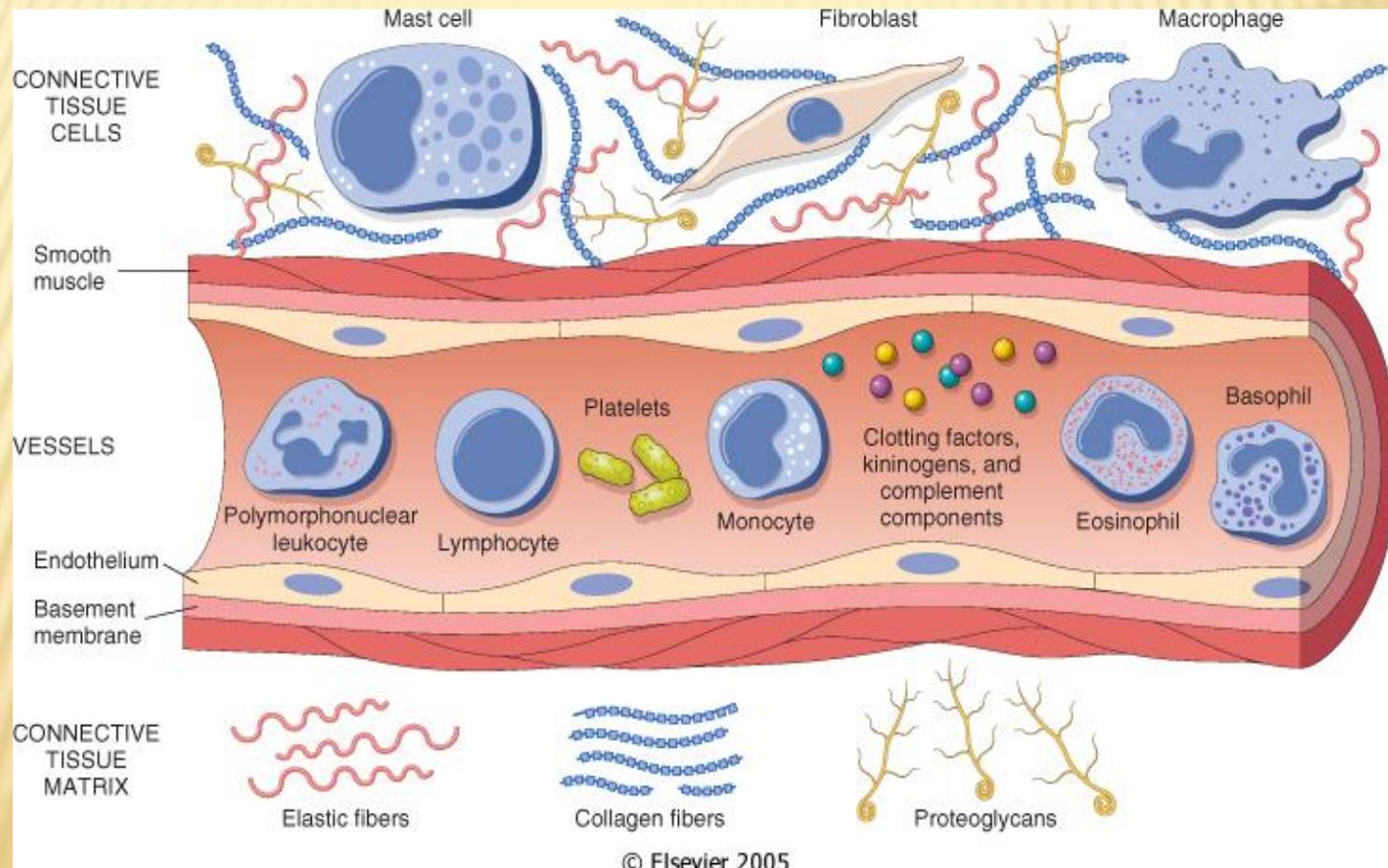
- ✘ Mediadores de origen plasmático

Sistema de la coagulación, del complemento, de las cininas y sistema fibrinolítico

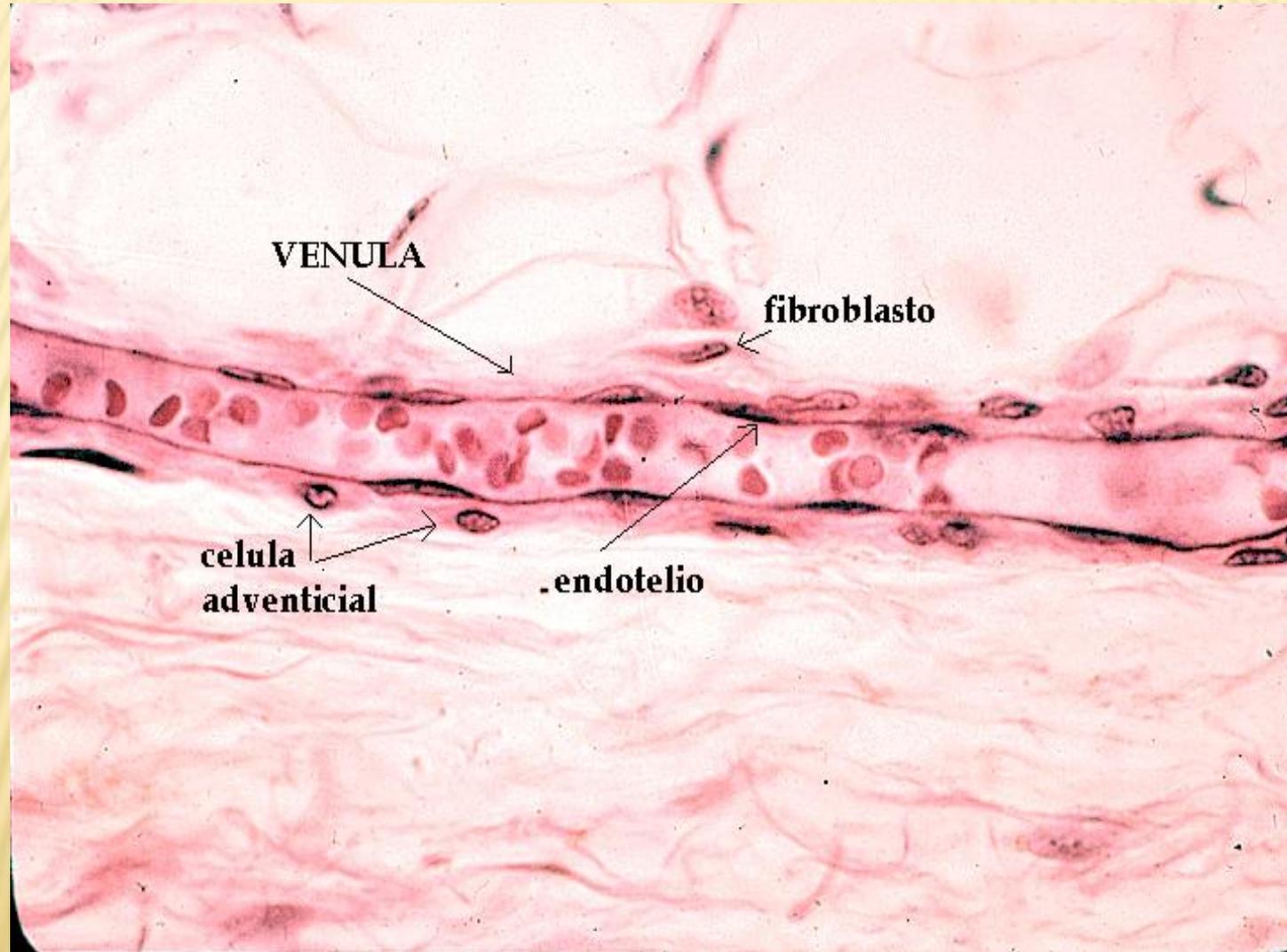
- ✘ Mediadores de origen tisular

Preformados y sintetizados durante el proceso inflamatorio

# En la inflamación hay dos componentes: una reacción vascular y una reacción celular



# Reacción vascular



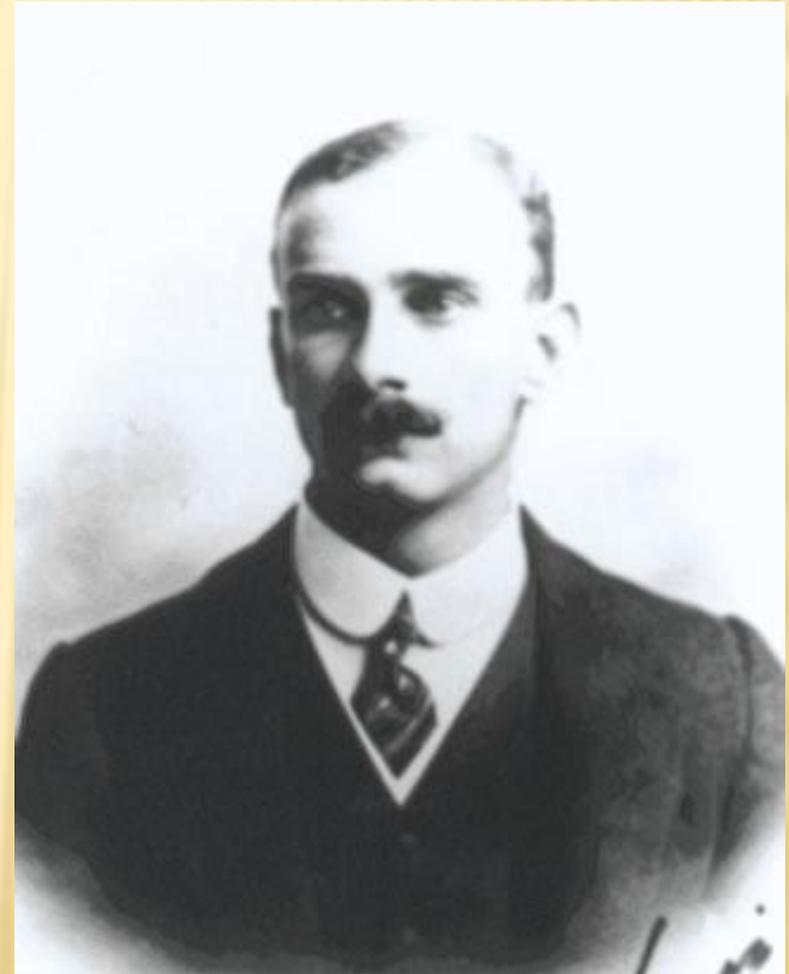
# TRIPLE RESPUESTA DE LEWIS



# CAMBIOS EN LA MICROCIRCULACIÓN

## “TRIPLE RESPUESTA DE LEWIS” 1927

- × **Linea Roja ( flush )** a los 3-15 seg por dilatación capilar
- × **Halo de eritema (flare)**  
a los 15-30 seg por dilatación arteriolar (reflejo axón y MQI)
- × **Pápula (wheal):**  
a los 5 minutos zona de edema por presencia de exudado

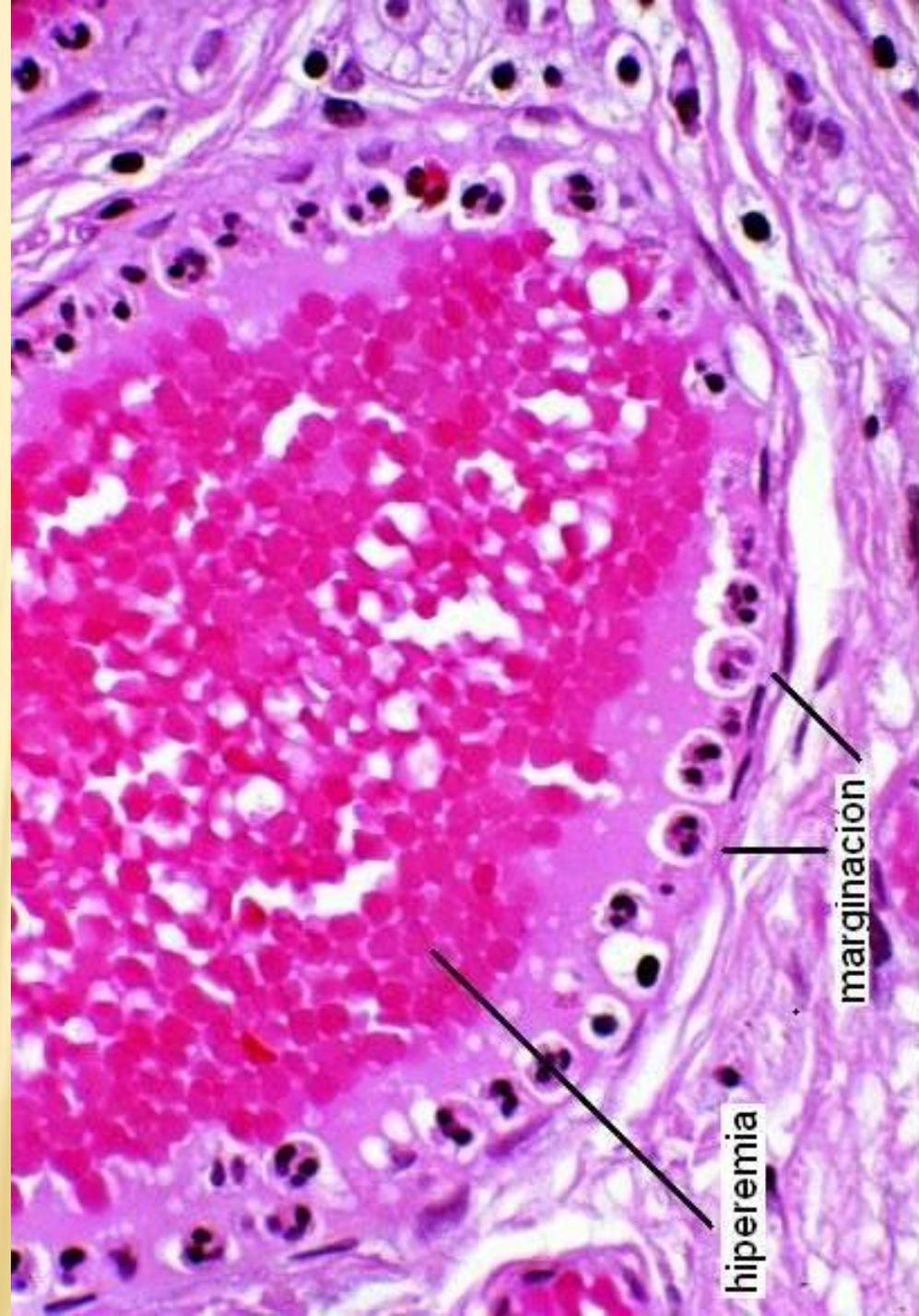


# Primer gran Evento

- **Vasodilatación arteriolar**

## Consecuencias

- Aumento local de flujo sanguíneo (hiperemia)
- Aumento del número de leucocitos en el área afectada
- Disminución de la velocidad sanguínea
- Marginación de los leucocitos
- Aumento de la presión hidrostática intravascular
- Apertura de esfínteres precapilares

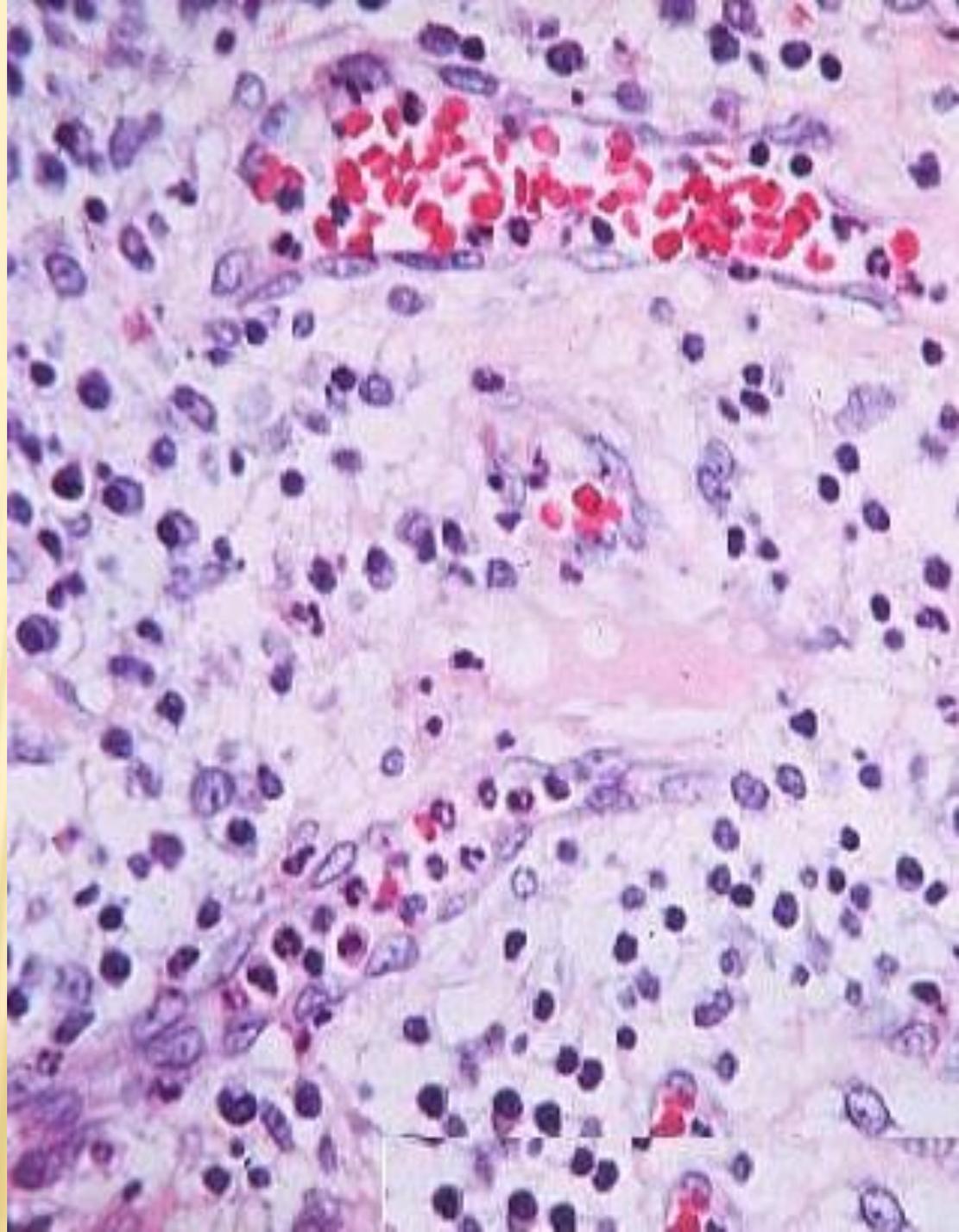


# Segundo gran Evento

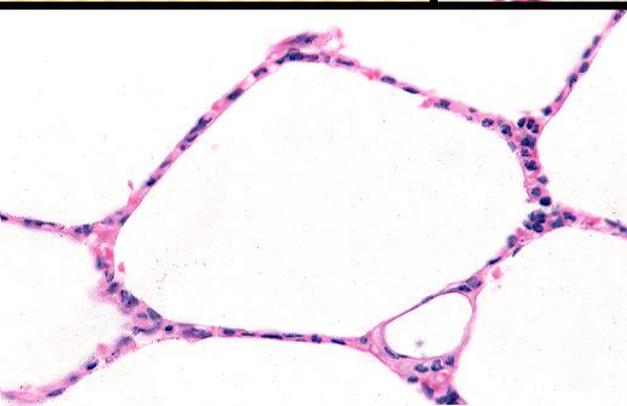
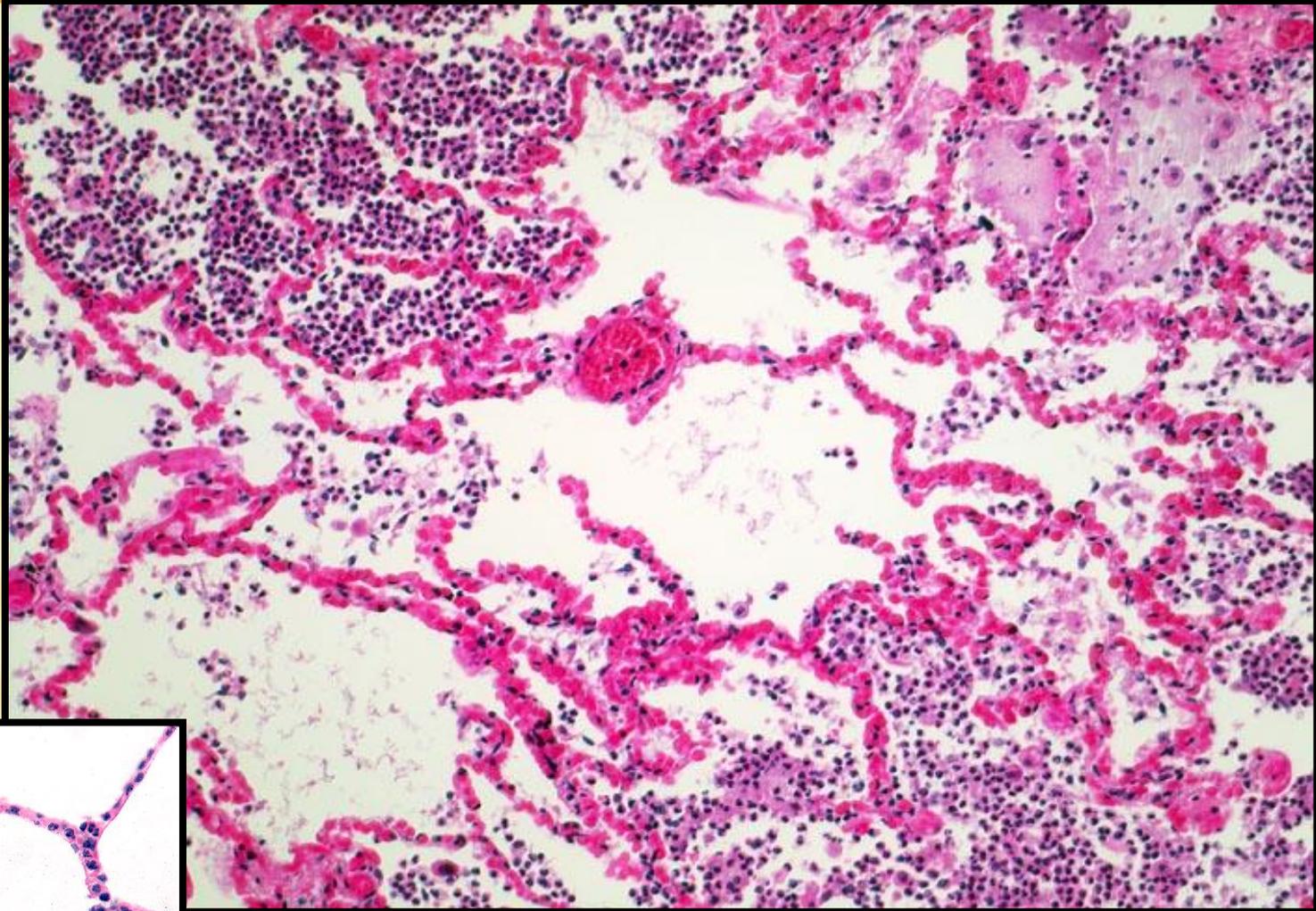
## Aumento de la permeabilidad vascular

### Consecuencias

- Salida de plasma al intersticio y
- Aumento de la presión oncótica extravascular
- Salida de células fagocíticas al extravascular.
- Activación de MQI
- Aporte de fibrina (localización del proceso inflamatorio y migración)



# RESULTADO: FORMACIÓN DE UN EXUDADO



# MECANISMOS INVOLUCRADOS EN ESTOS EVENTOS

---

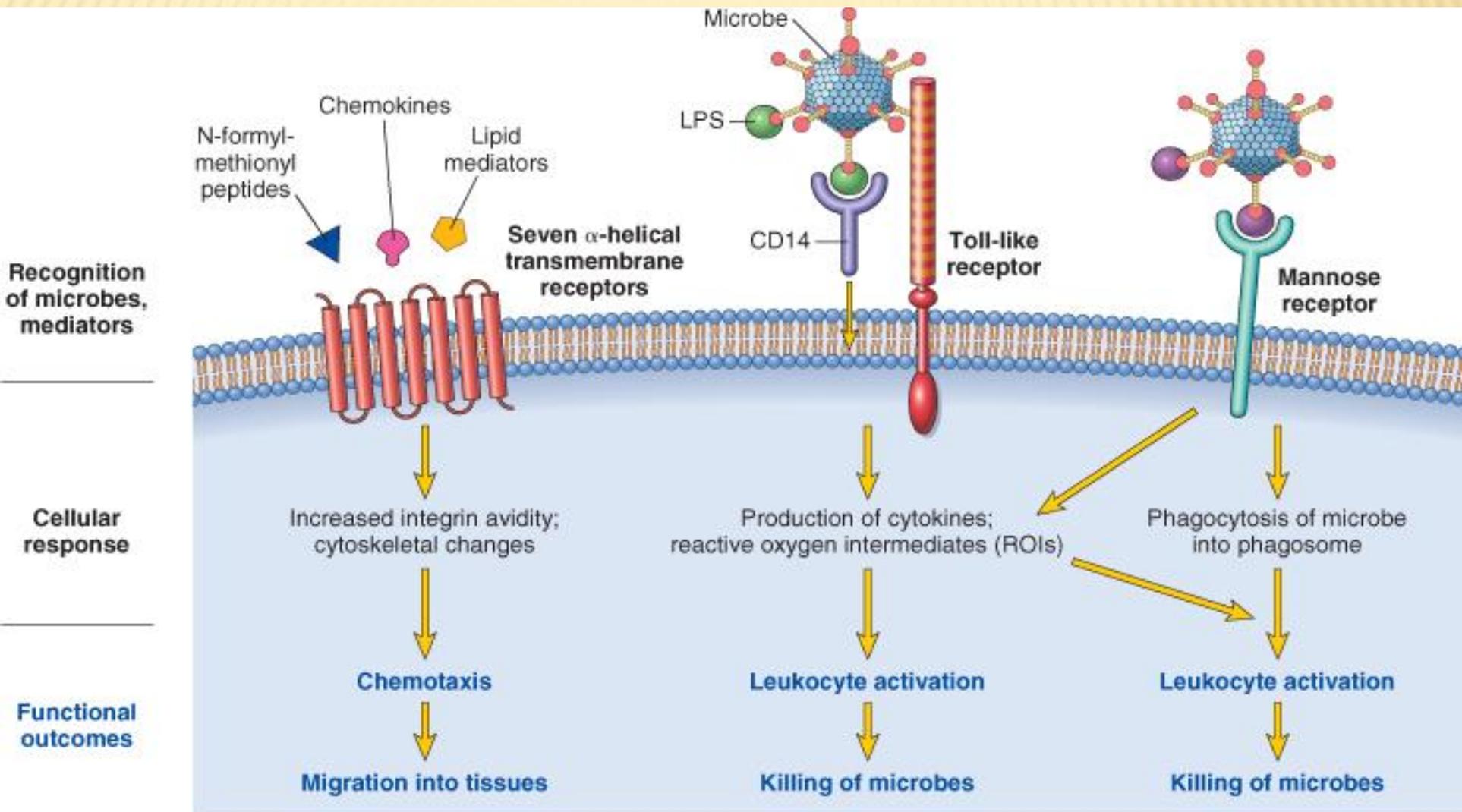
1. Activación de MQI y secreción de MQI
2. Activación de células inflamatorias
3. Adhesión celular
4. Migración de células inflamatorias; quimiotaxis
5. Opsonización
6. Reconocimiento de partículas a fagocitar
7. Muerte de microorganismos

# 1. Activación de MQI y secreción de MQI

---

- ✘ Al haber daño tisular, se liberan mediadores preformados de origen tisular
- ✘ Al aumentar la permeabilidad vascular se inicia activación de MQI de origen plasmático
- ✘ Al activarse las células participantes, inician la síntesis de mediadores .

## 2. Activación de células inflamatorias



# Activación celular

**Expresa moléculas de adhesión celular y sus receptores**

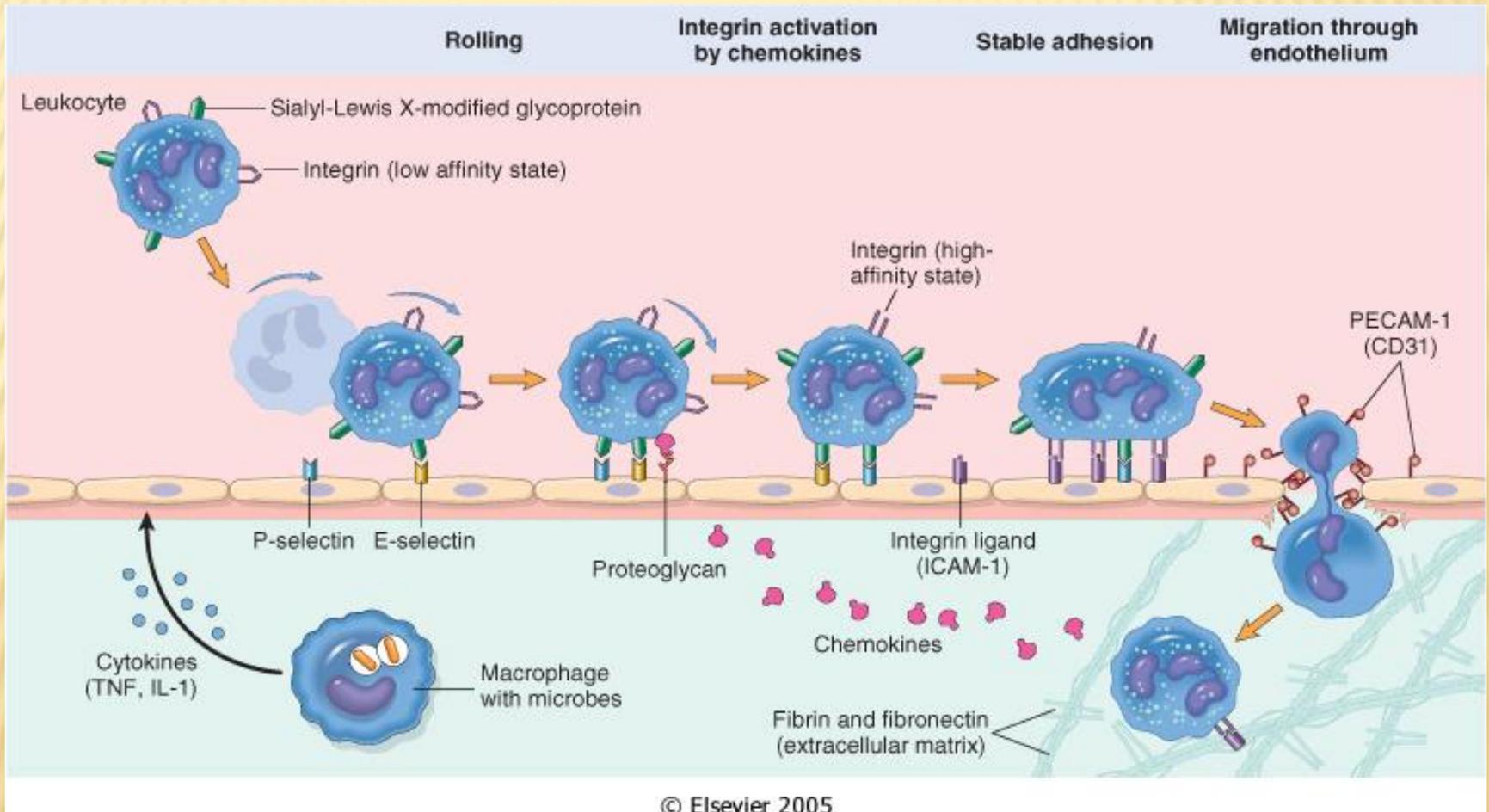
**Activa su metabolismo y adquiere mayor movilidad**

**El leucocito activado:**

**Secreta citoquinas que modulan el proceso**

**Expresa receptores para quimioquinas**

# 3. Adhesión celular



# Moléculas de adhesión celular

Molécula endotelial	Receptor en leucocito	Papel Principal
P-selectina	Sialil-Lewis X PSGL-1	Rodamiento (PMNn, monocitos y linfocitos)
E-selectina	Sialil-Lewis X	Rodamiento, adhesión a endotelio activado (PMNn, monocitos y linfocitos)
ICAM-1	CD11/CD18 Integrinas LFA-1, Mac-1	Adhesión , detención y transmigración . (todos los leucocitos)
VCAM-1	$\alpha 4\beta 1$ (VLA4) Integrinas A4 $\beta$ 7 (LPAM1)	Adhesión (eosinófilos, monocitos y linfocitos)
GlyCam-1	L-selectina	Transmigración de linfocitos a través de vénulas de endotelio alto
CD31(PECAM)	CD31	Migración de leucocitos a través del endotelio

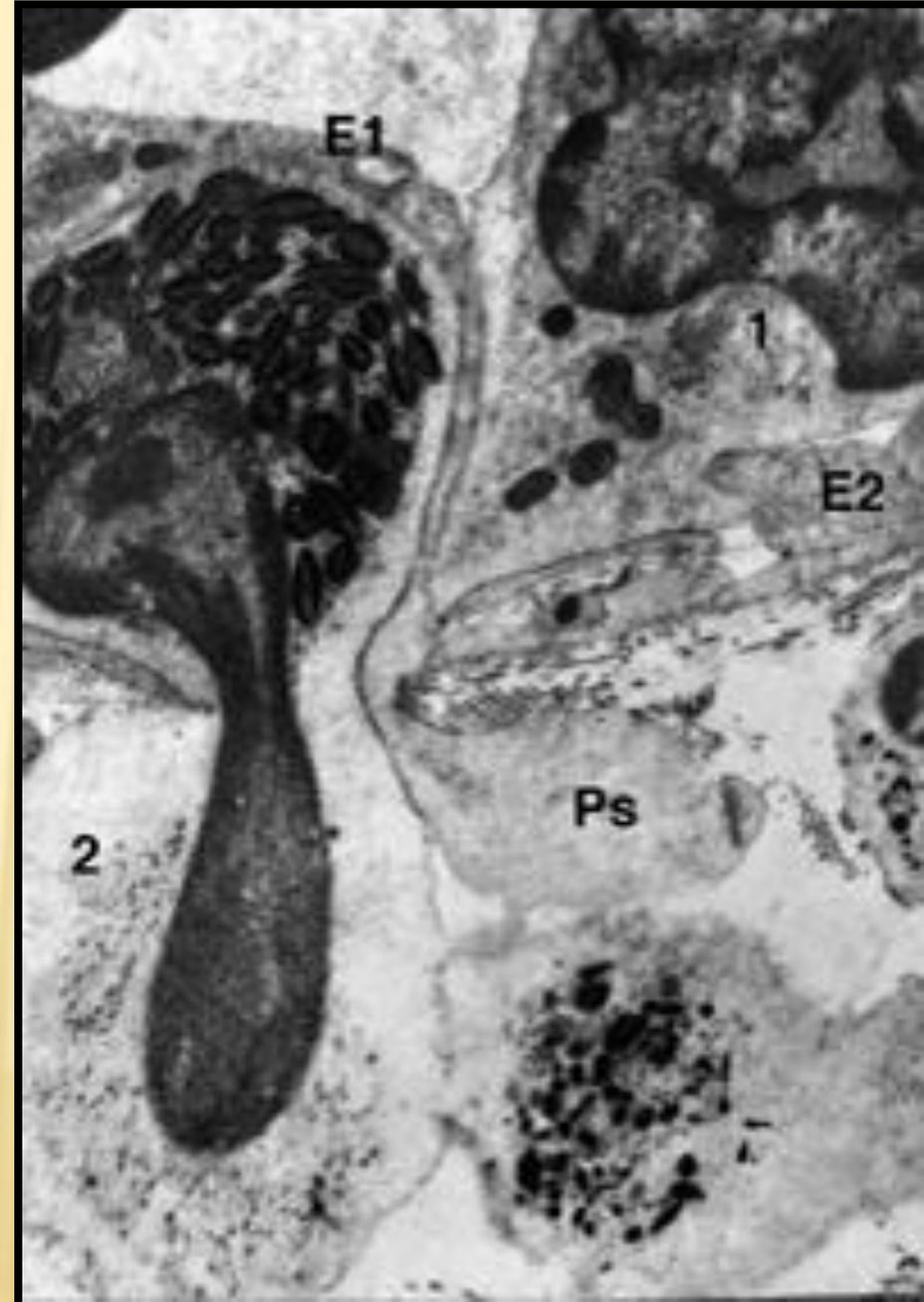
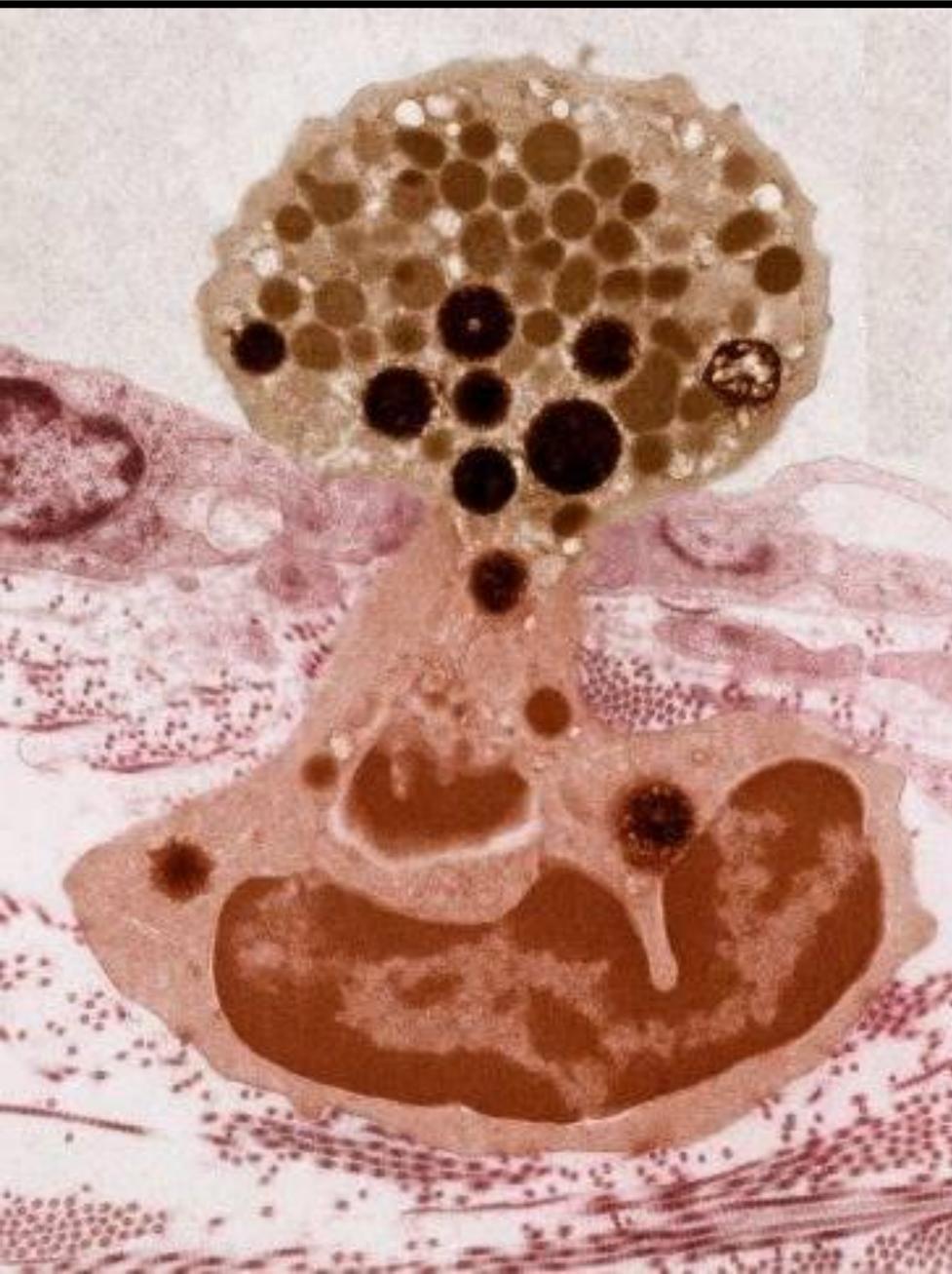


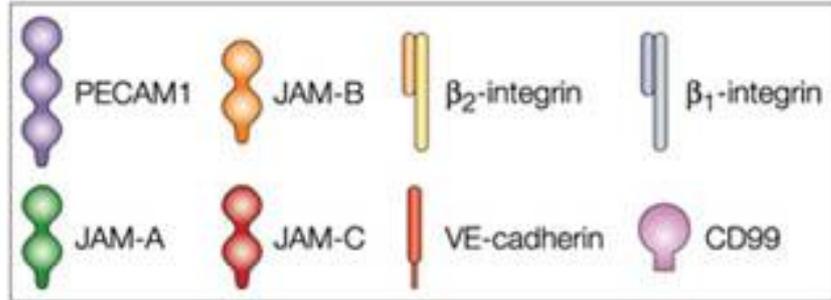
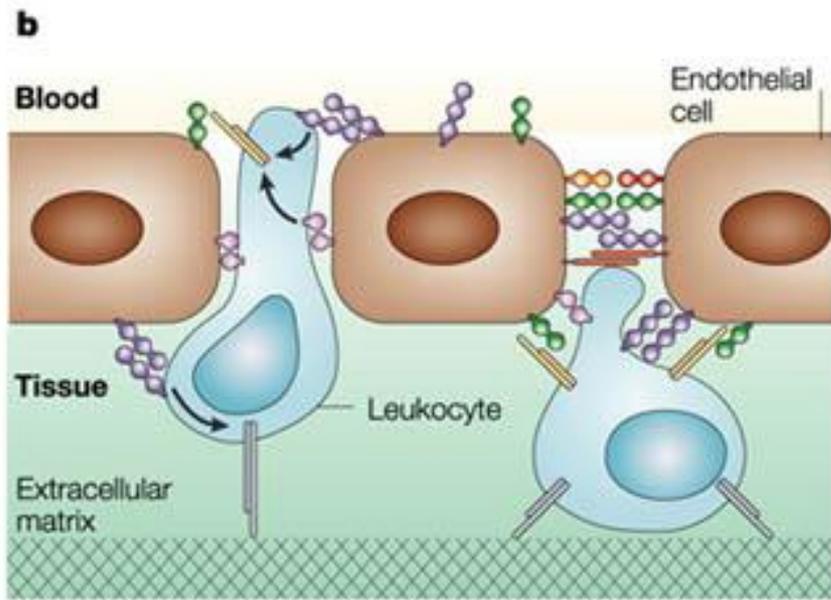
LAD : leukocyte adhesion deficiency

Falta integrina CD18  
 que une C3b  
 200 pacientes  
 leucocitosis  
 infecciones inicialmente localizadas  
 diseminacion----- muerte 2 años de edad

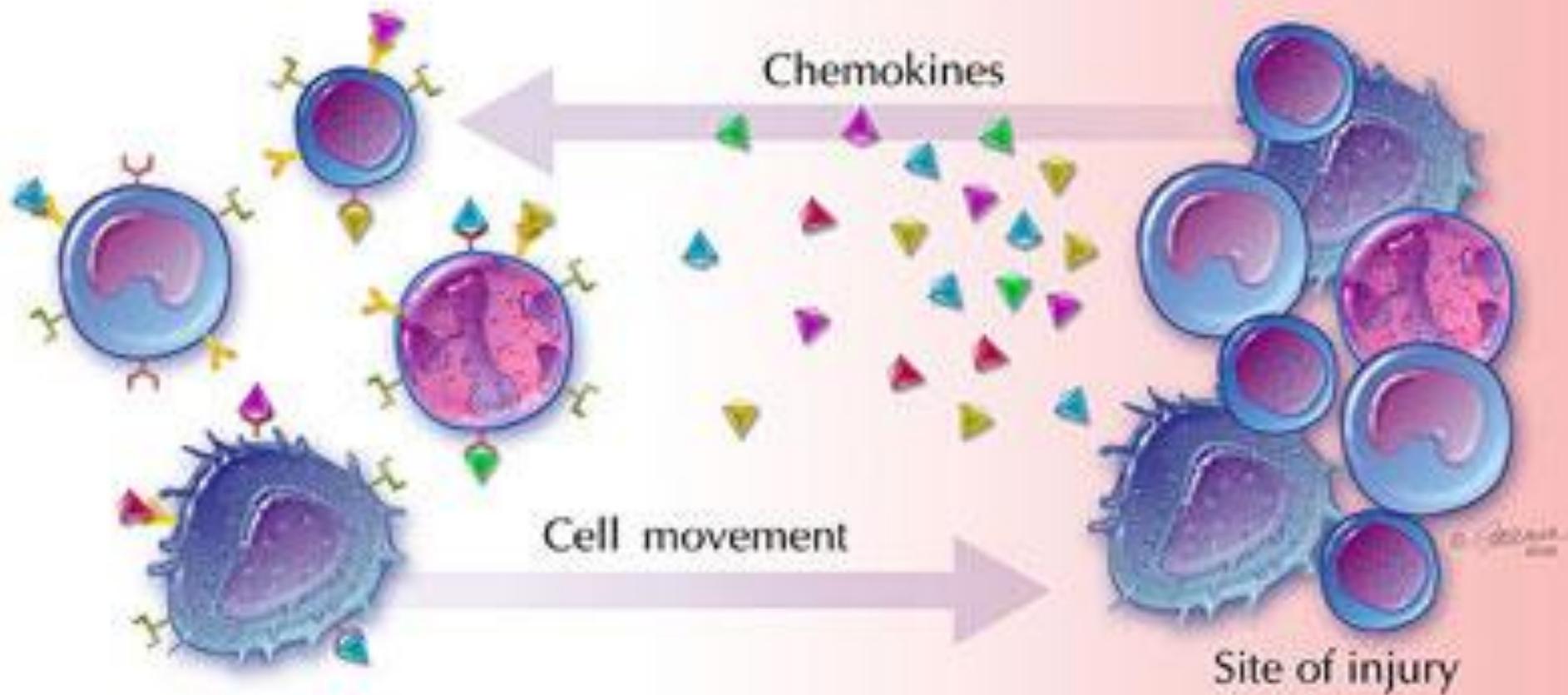


## 4. Migración de células inflamatorias : diapédesis





# Quimiotaxis



# FACTORES QUIMIOTÁCTICOS

## EXÓGENOS:

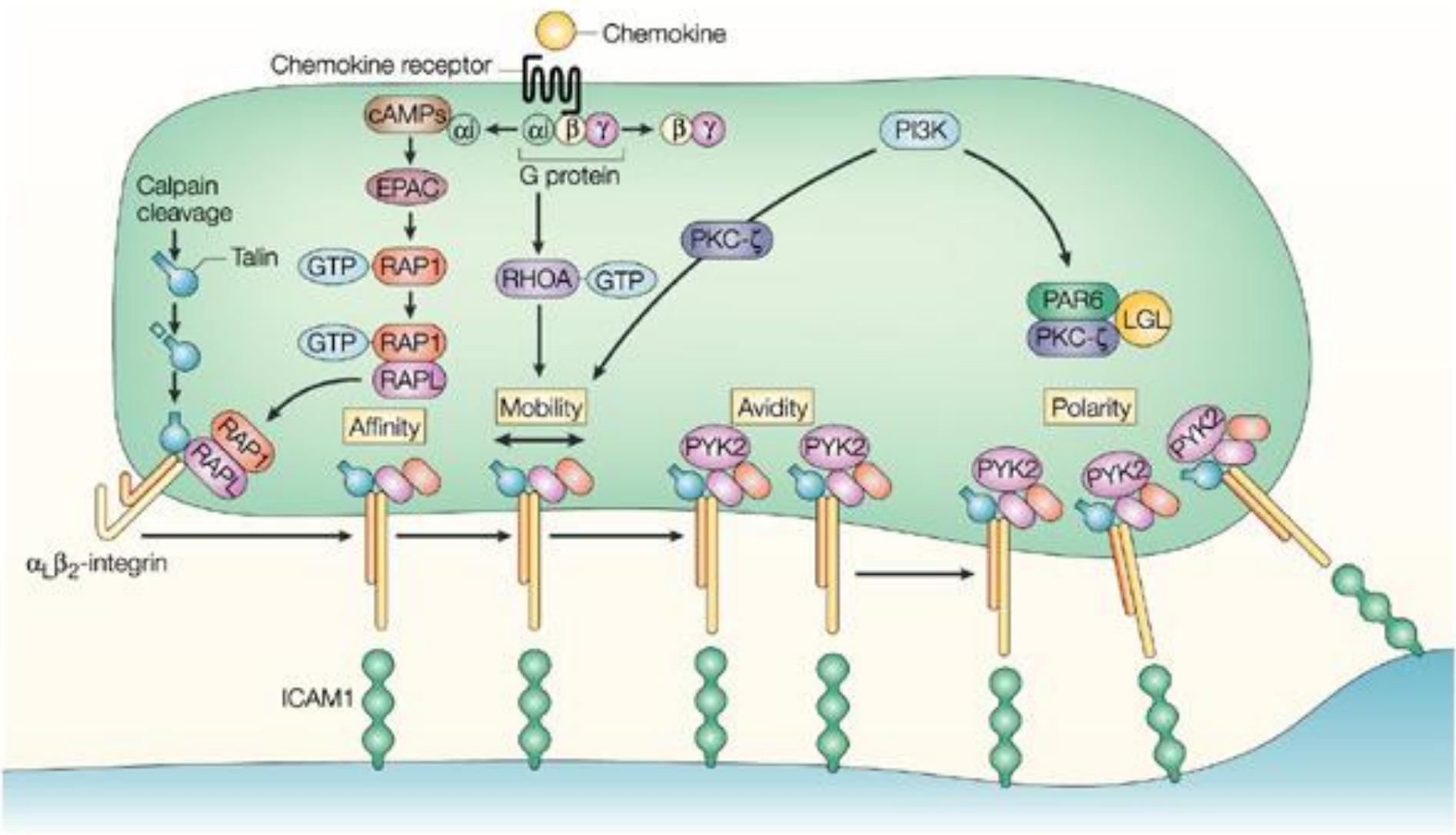
- productos bacterianos: especialmente el aminoácido n-formil metionina

## ENDÓGENOS

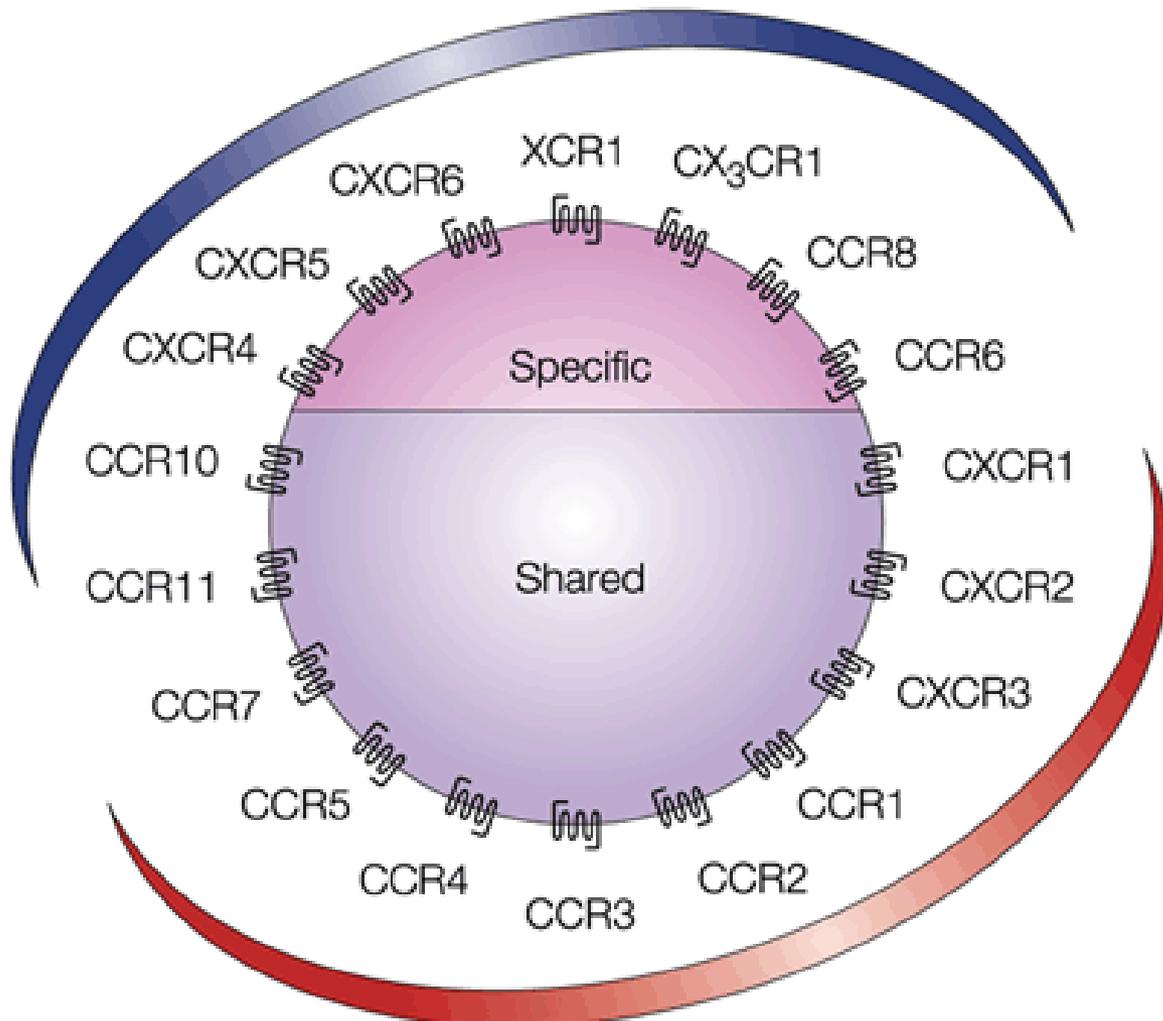
- C5a del sistema complemento
- Leucotrieno B4
- Citoquinas de la familia de las quimioquinas (ver lista)

## Chemokines

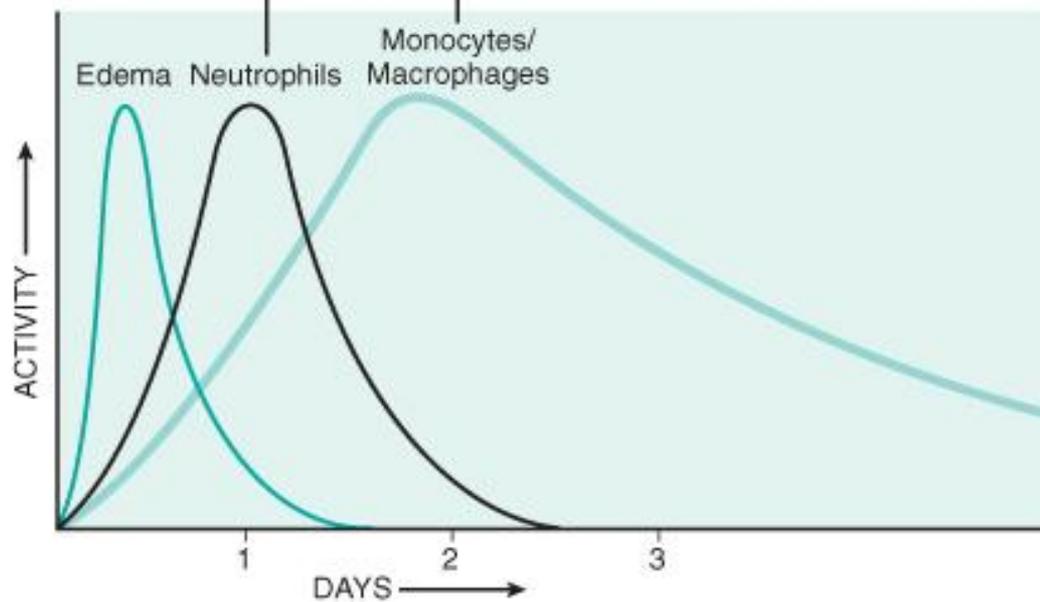
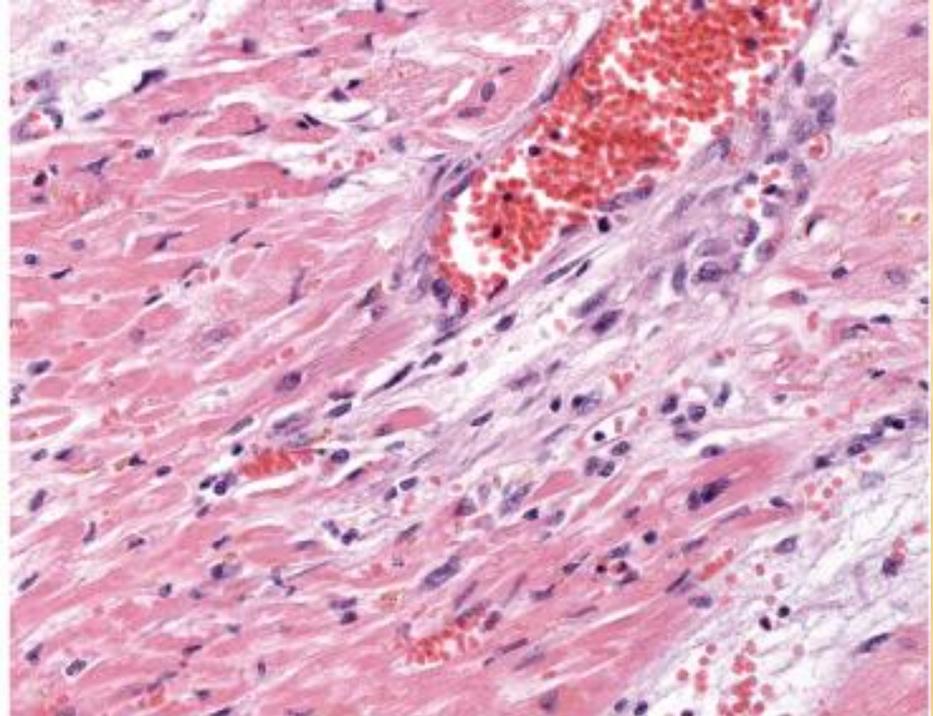
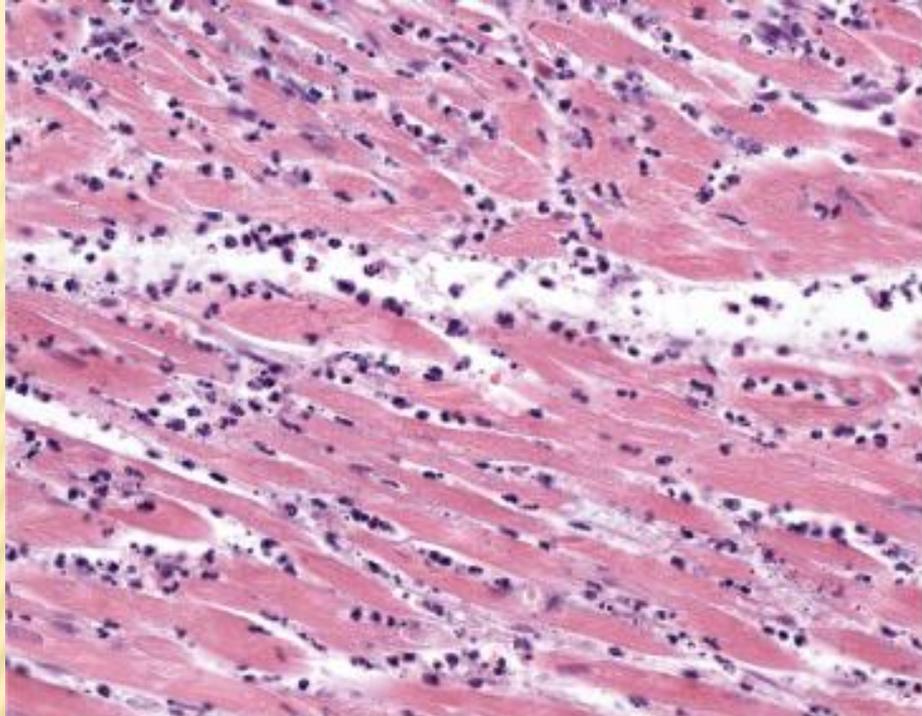
Receptor	Gene Location	High Affinity Ligands	Functional Expression on Cells
CXCR1	2q34-q35	CXCL2,3,5,6,7,8	PMN, mast cells, monocytes, macrophages
CXCR2	2q34-q35	CXCL1,2,3,5,6,7,8	PMN, mast cells, monocytes, macrophages
CXCR3	Xq13	CXCL9,10,11	T-cells (Th1>Th2), B-cells, NK
CXCR4	2pter-qter	CXCL12	most progenitor cells, T-cells, B-cells, PMN, monocytes, macrophages, DC
CXCR5	11	CXCL13	B-cells, memory T-cells
CXCR6		CXC16	memory T-cells
CCR1	3p21	CCL3,5,7,14,15,16,23	memory T-cells, monocyte
CCR2	3p21	CCL2,7,12,13	monocytes, DC, NK, T-cells, basophils, PMN
CCR3	3p21	CCL5,7,8,13,15,24,26	eosinophils, basophils, mast cells, T-cells
CCR4	3p22	CCL17,22	T-cells (Th2>Th1)
CCR5	3p21	CCL3,4,5	progenitors, Th1-cells, monocytes, macrophages,
CCR6	6q27	CCL20	memory T-cells, DC
CCR7	17q12-q21	CCL19,21	T-cells, B-cells, DC
CCR8	3p22-p23	CCL1,4	Th2 Cells
CCR9	3p21-p22	CCL25	$\alpha$ 4b7+ T-cells, DC, macrophages
CCR10	17q21	CCL27	CLA+ T-cells
CCR11	3p22	CCL2,8,13	
CX <sub>3</sub> CR1	3p21	CX <sub>3</sub> CL1	PMN, monocytes, NK, T-cells
XCR1	3p21	XCL1,XCL2	T-cells



Constitutive: Basal trafficking/homing

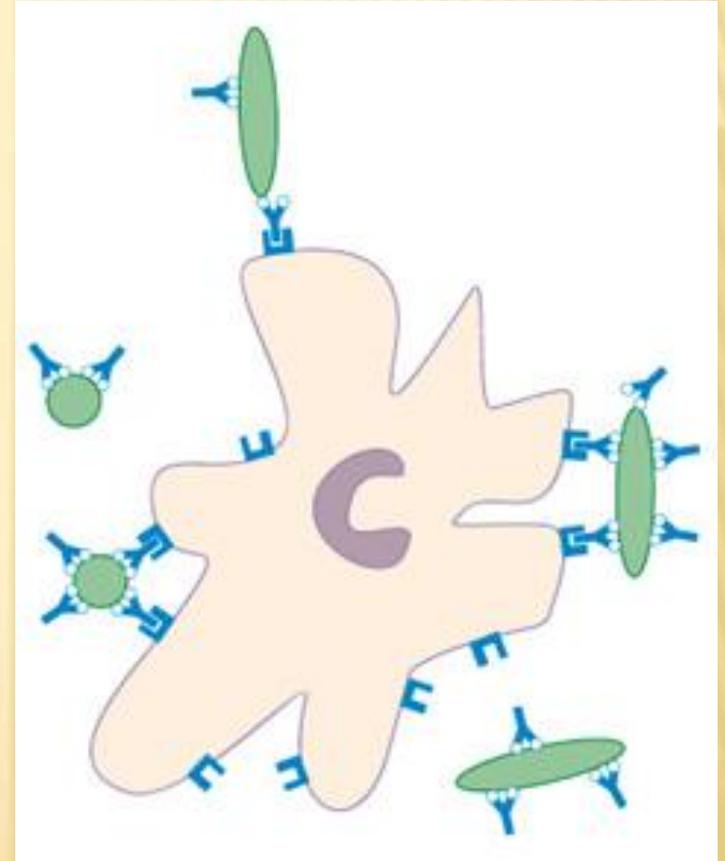


Inducible: Inflammatory

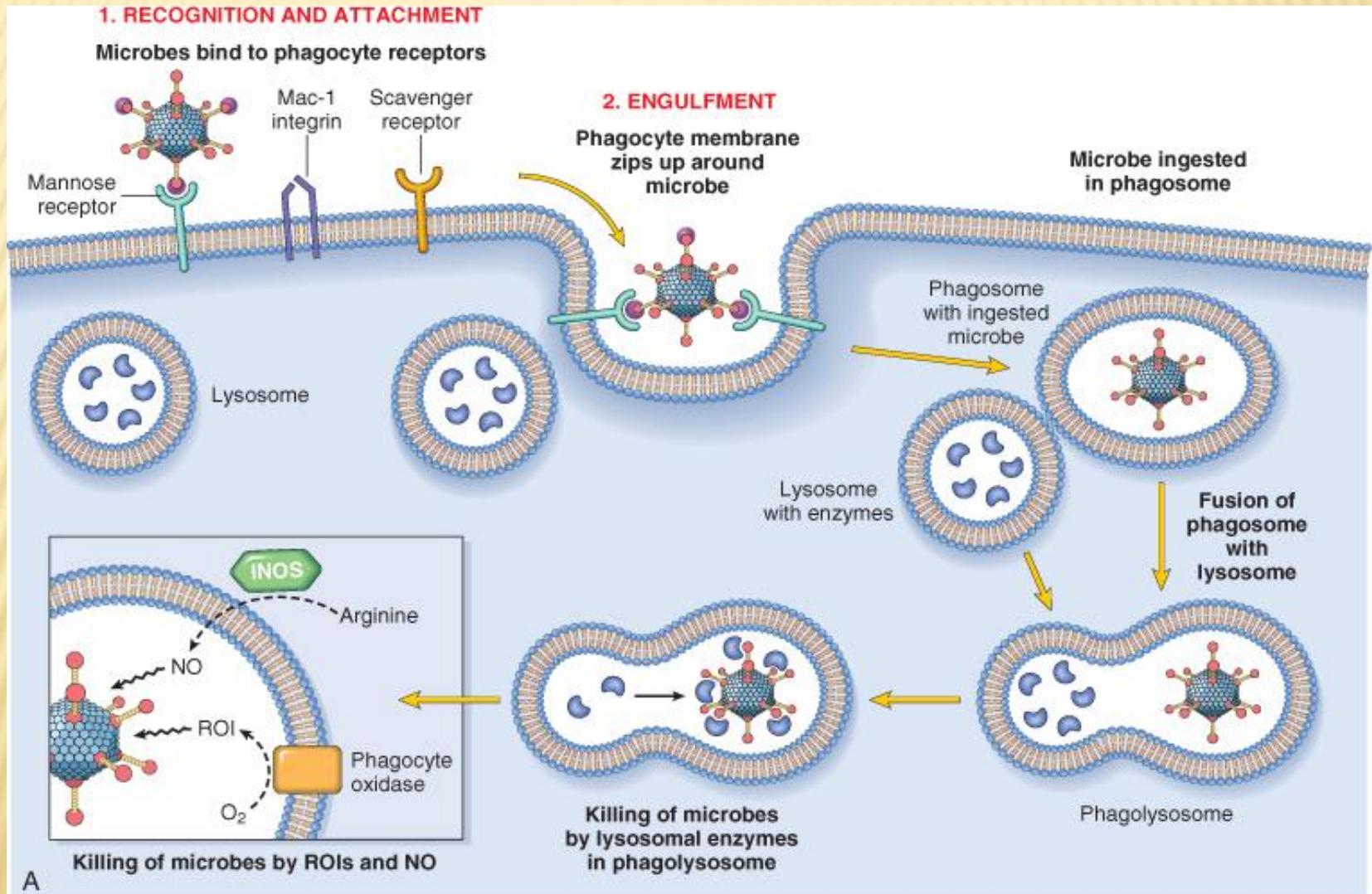


# Opsonización

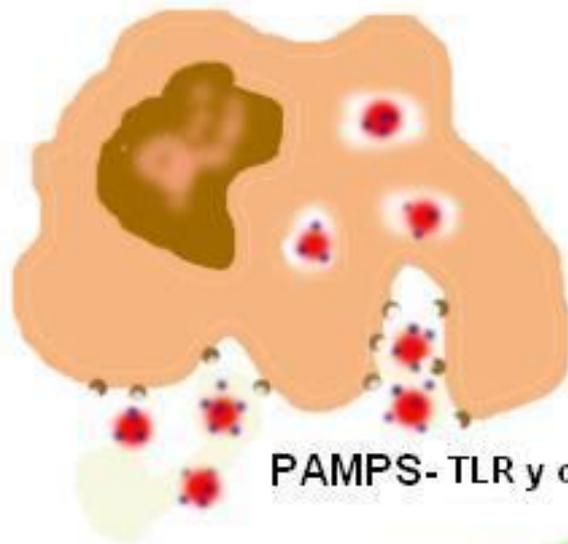
- ✘ La bacteria es cubierta por opsoninas : Pamps,  $C_{3b}$ , Ig y proteínas de fase aguda
- ✘ El fagocito reconoce a la opsonina mediante un receptor de membrana
- ✘ Al contactar receptor y opsonina se facilita la ingestión de la bacteria y se inicia la acción bactericida del fagocito



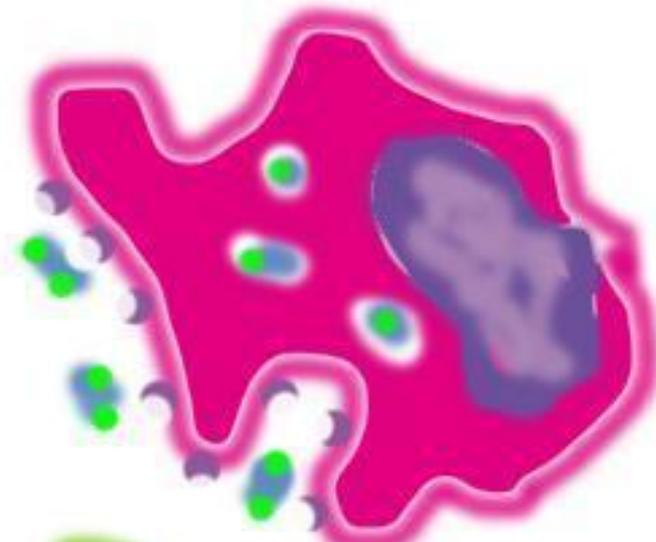
# Reconocimiento en fagocitosis



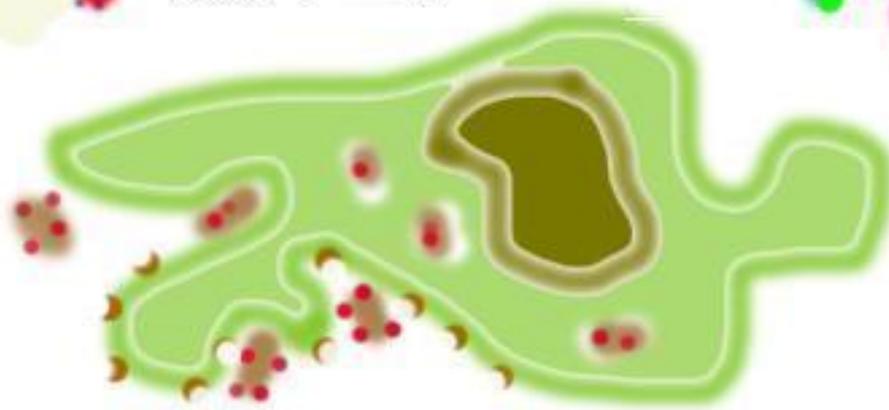
# Reconocimiento de partículas a fagocitar



PAMPS- TLR y otras

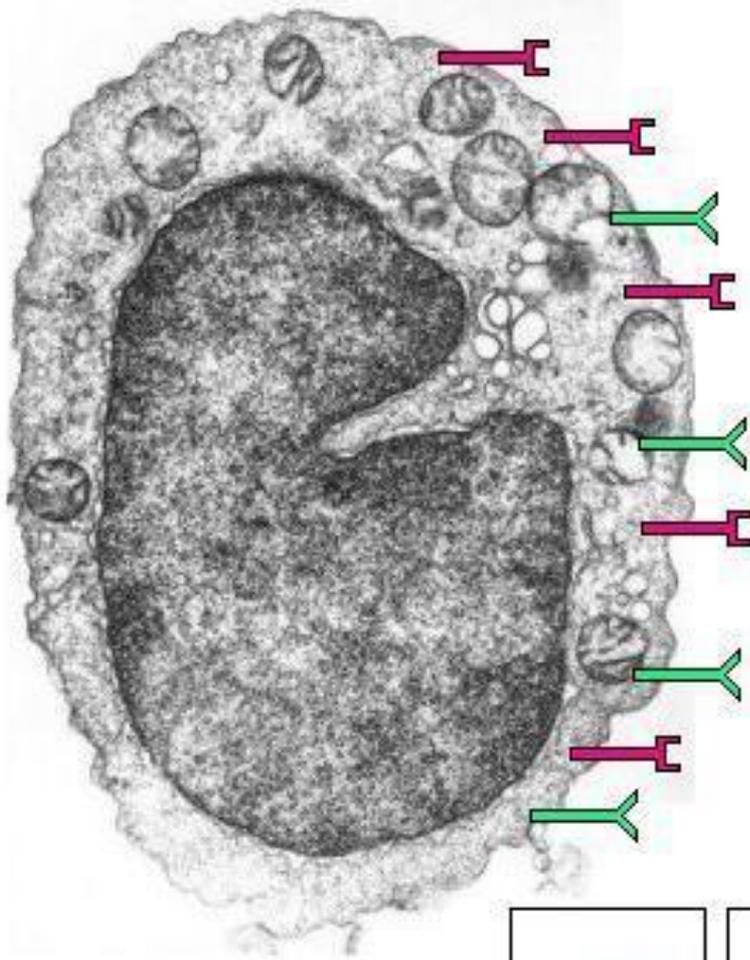


Ing Fc-

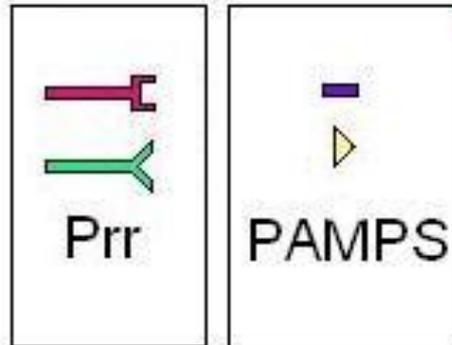
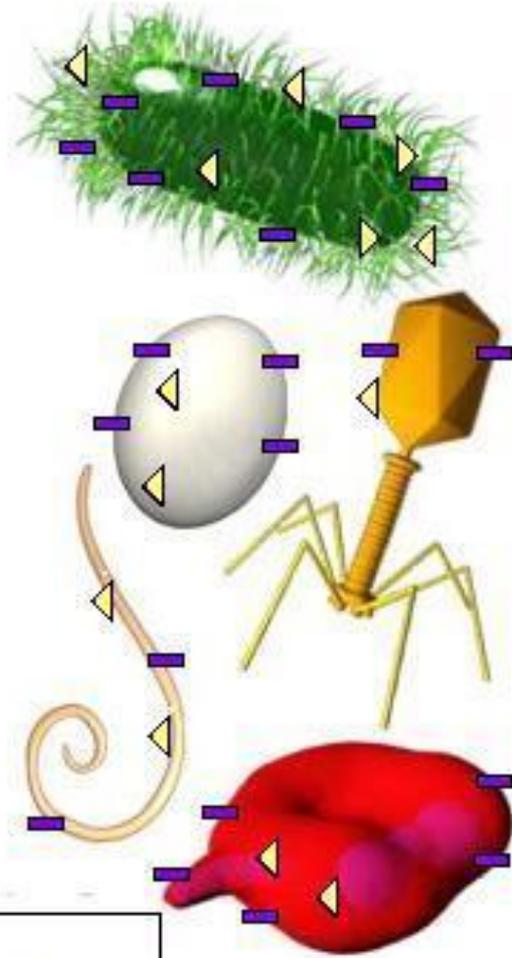


C3b.

# Célula del huésped



# Diversos Patógenos



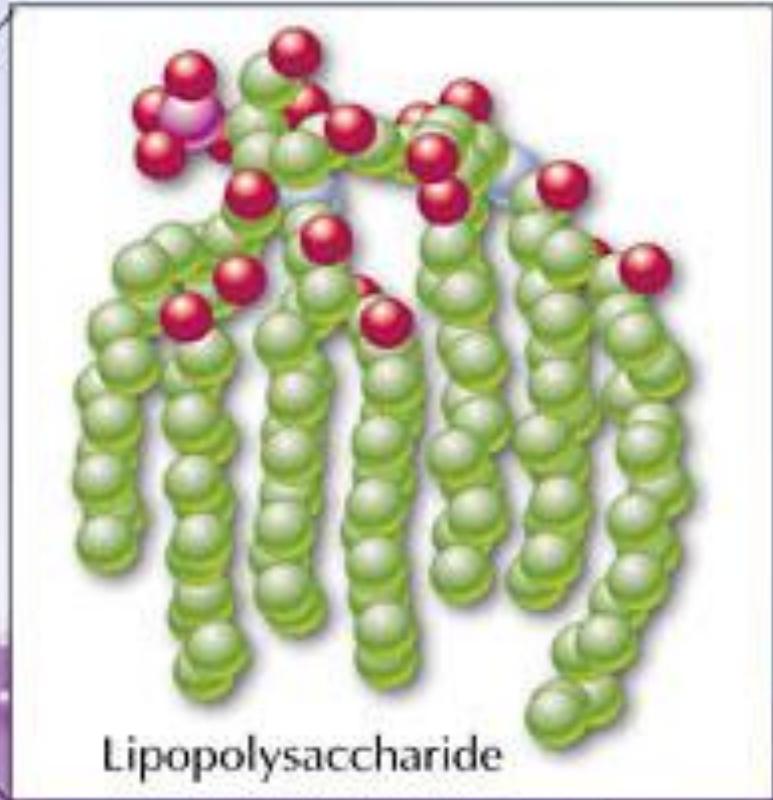
Gram-negative  
bacteria



Toll-like  
receptor



Cell  
membrane



© Artisan  
2005



Nucleus

Cytoplasm



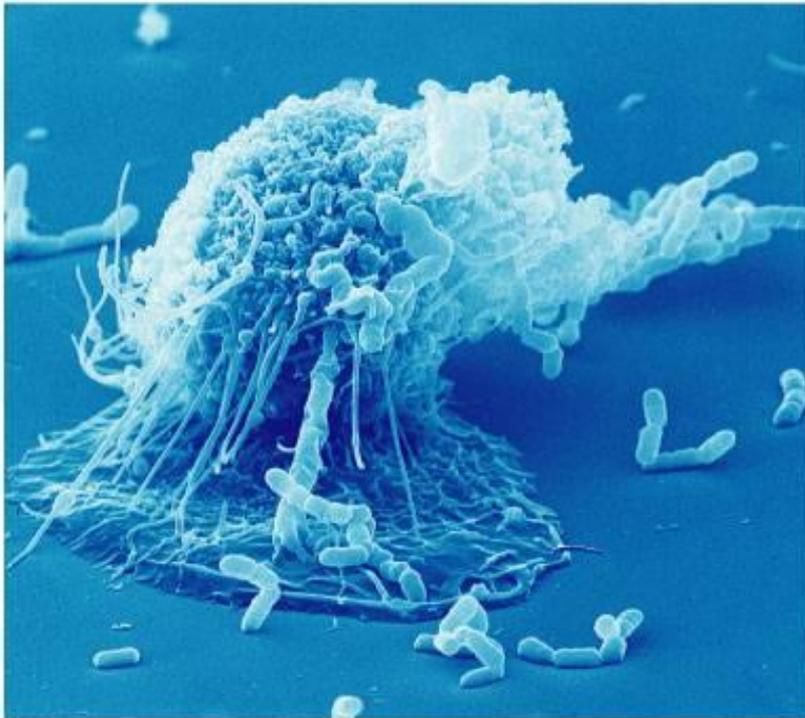
# Receptores TLR en inflamación

RECEPTOR	LIGANDO	MICROBIO	ENFERMEDAD ASOCIADA
<b>TLR 1</b>	Triacil lipopéptidos	Mycobacterias	
<b>TLR 2</b>	Péptidoglicanos Acido lipoteicoico	Bacterias gram +	Sepsis, AR
	Lipoproteinas	Mycobacterias	
	Zymosan	Hongos	
	LPS atípico	Bacterias gram -	
<b>TLR 3</b>	Ds RNA	Virus	
<b>TLR 4</b>	LipoPoliSacáridos	Bacterias gram -	Sepsis,AR, asma

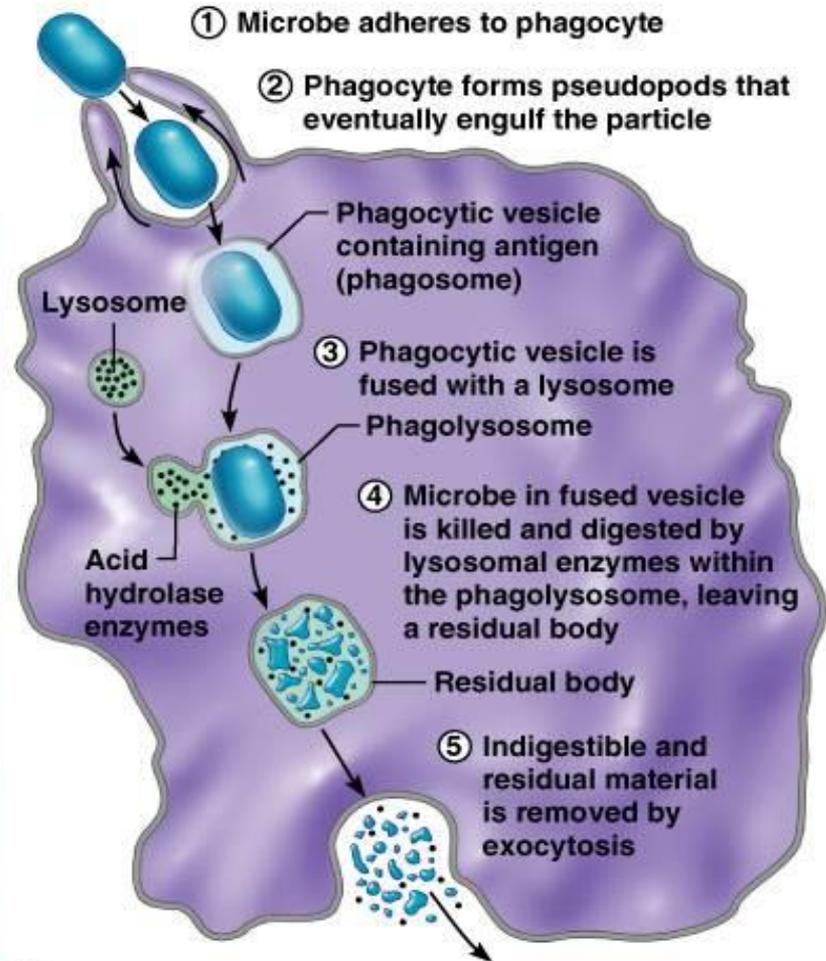
# Receptores TLR en inflamación

<b>TLR 5</b>	<b>Flagelina</b>	<b>Diversas bacterias</b>	
<b>TLR6</b>	<b>Diacil-lipopéptidos</b>	<b>Mycobacterias</b>	
	<b>Zymosan</b>	<b>Hongos</b>	
<b>TLR 7</b>	<b>Ss RNA</b>	<b>Diversos virus</b>	
<b>TLR 8</b>	<b>Ss RNA</b>	<b>Diversos virus</b>	
<b>TLR 9</b>	<b>DNA virus Herpes</b>	<b>Virus</b>	<b>LES</b>

# Fagocitosis

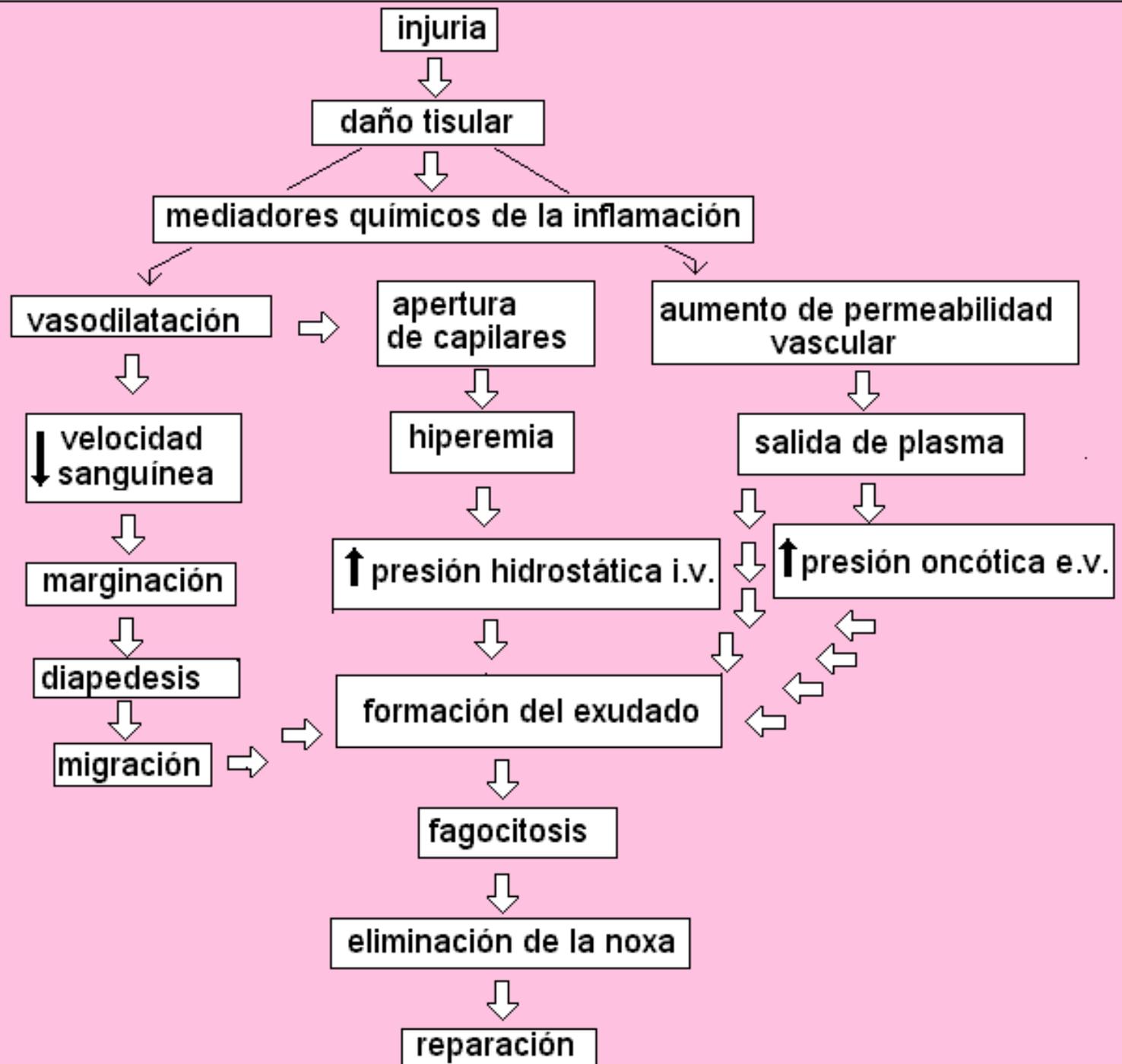


(a)



(b)

# En Re- su- men



# DOS ESTRATEGIAS EN LA DEFENSA FRENTE A AGENTES NJURIANTES

✘ Matar y eliminar

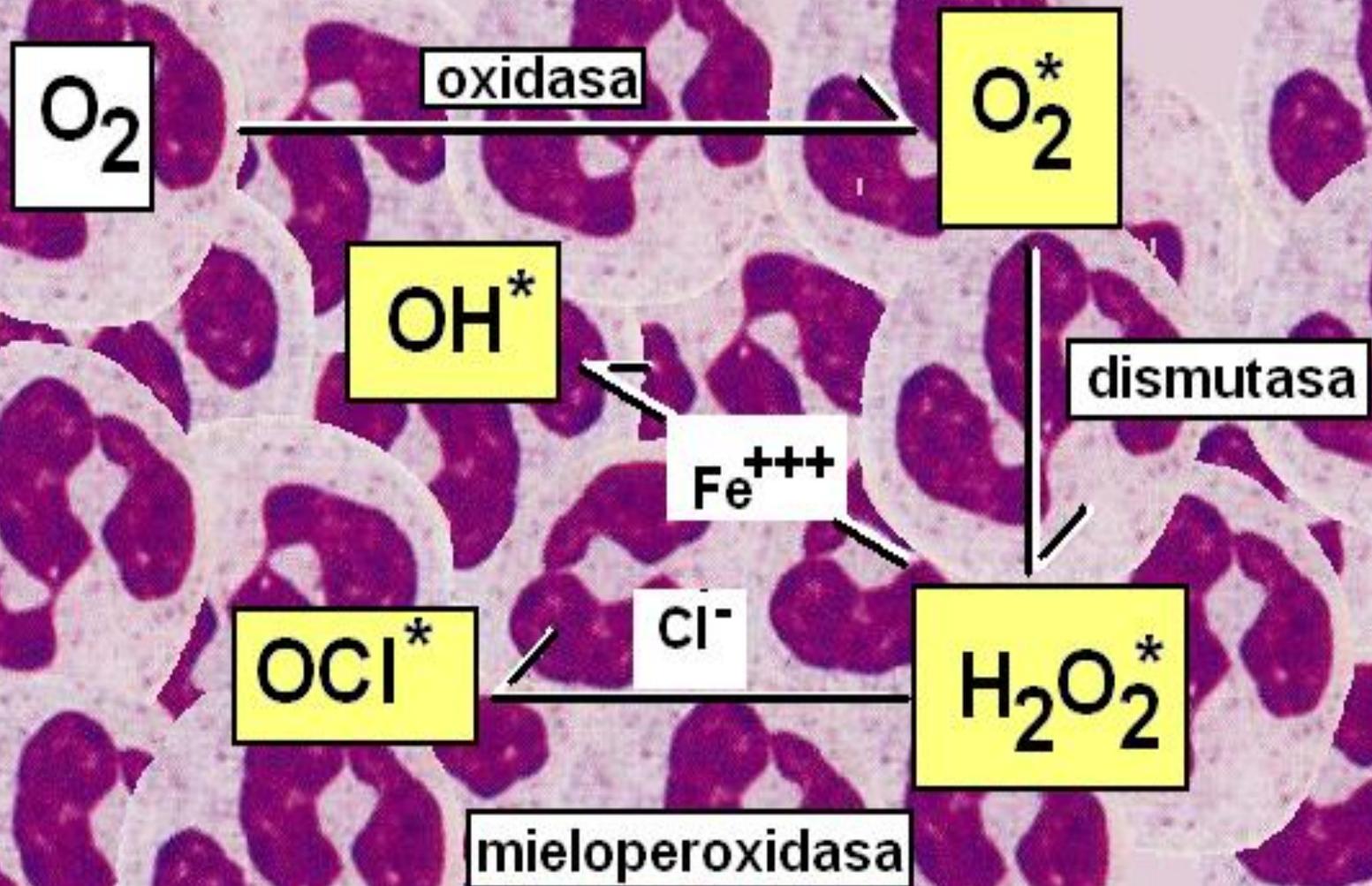


✘ Aislar



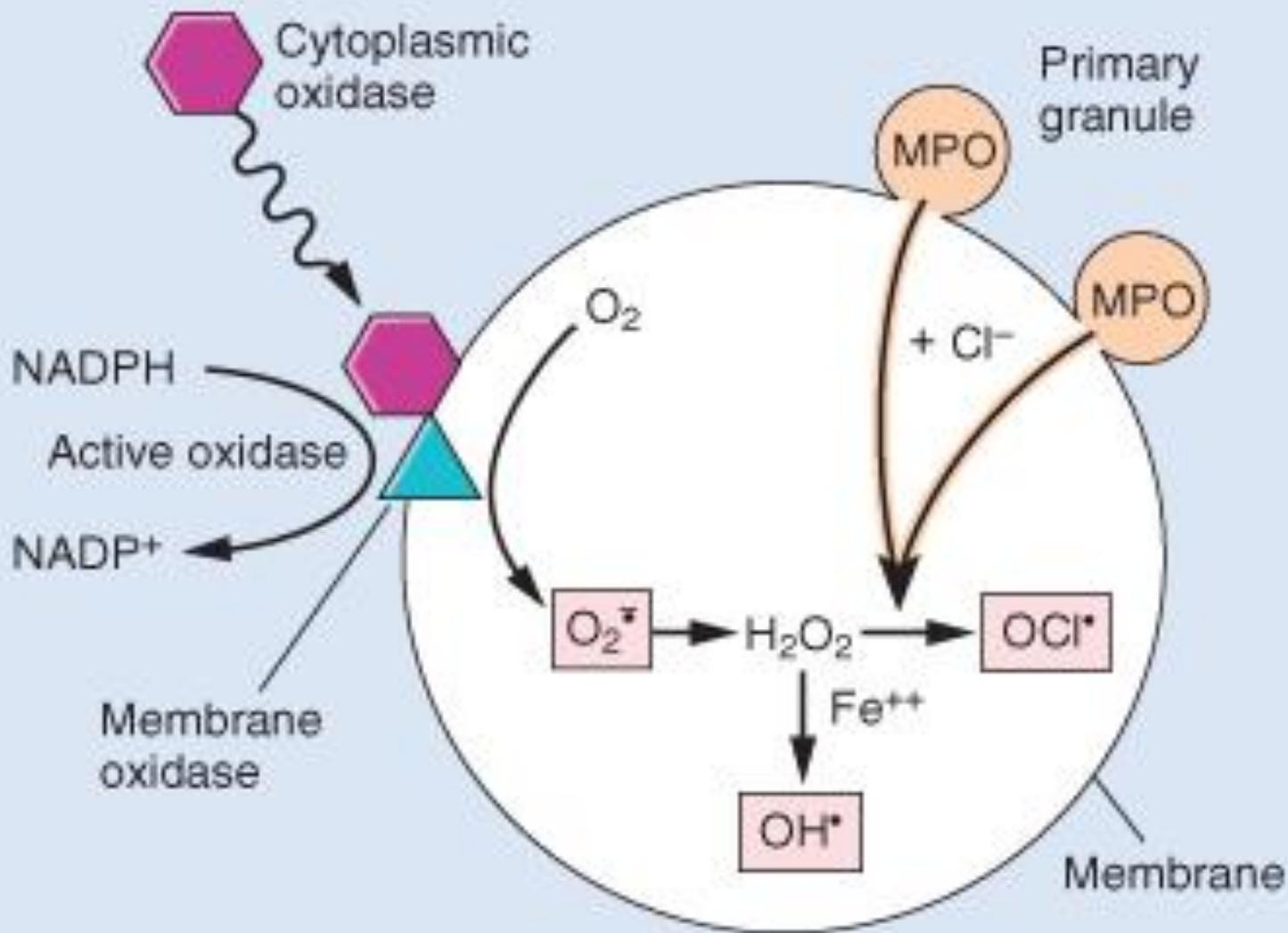
# MATAR

## Generación de radicales libres



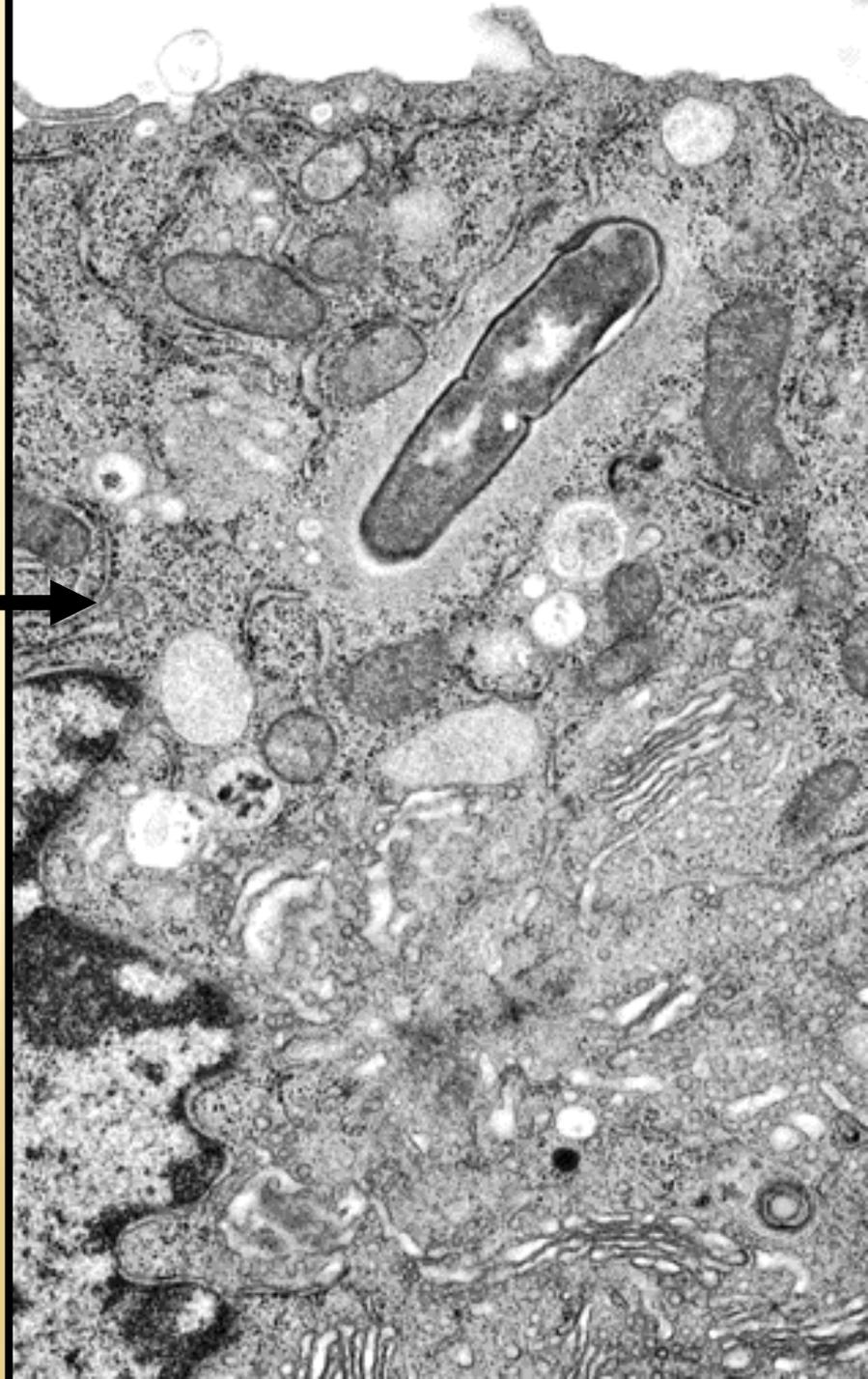
MECANISMOS BACTERICIDAS OXIGENO DEPENDIENTES

CYTOPLASM



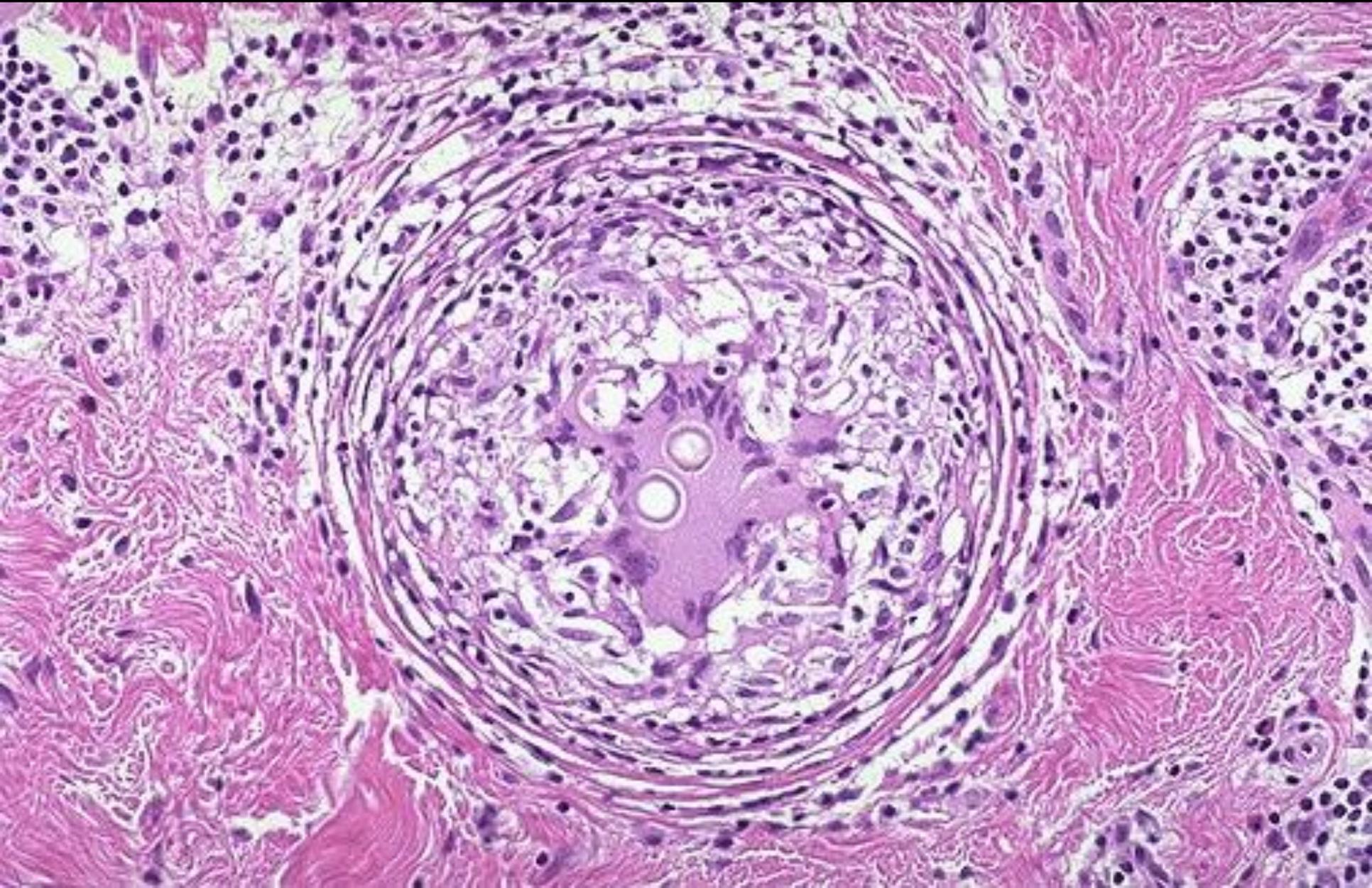
B

PHAGOCYTYIC VACUOLE



**AISLAR**

Formación de granulomas

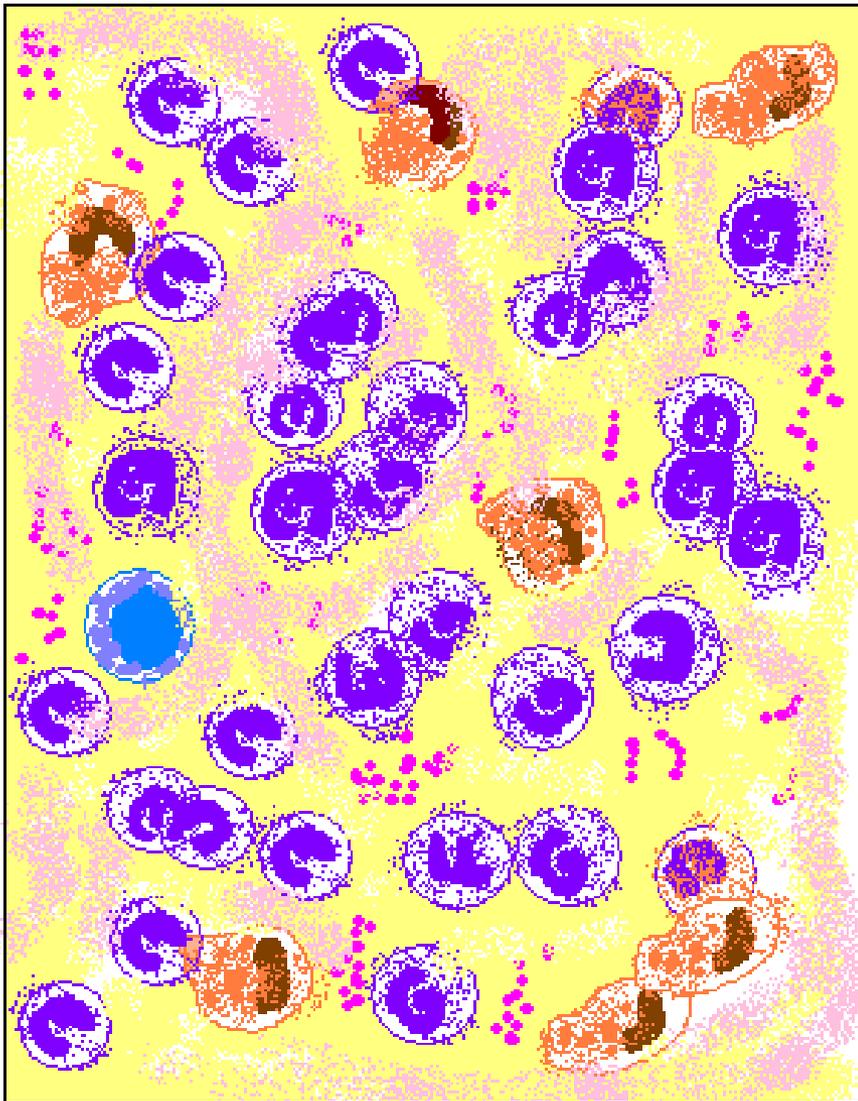




**Robert Koch 1882**

**Etiologia de la TBC**

# RESUMEN MECANISMOS DE FORMACIÓN DEL EXUDADO



- × Cambios en el calibre y permeabilidad de los vasos
- × Movilización y de células sanguíneas al intersticio
- × Fluidificación de la Matriz extracelular.
- × Obstrucción de vasos linfáticos

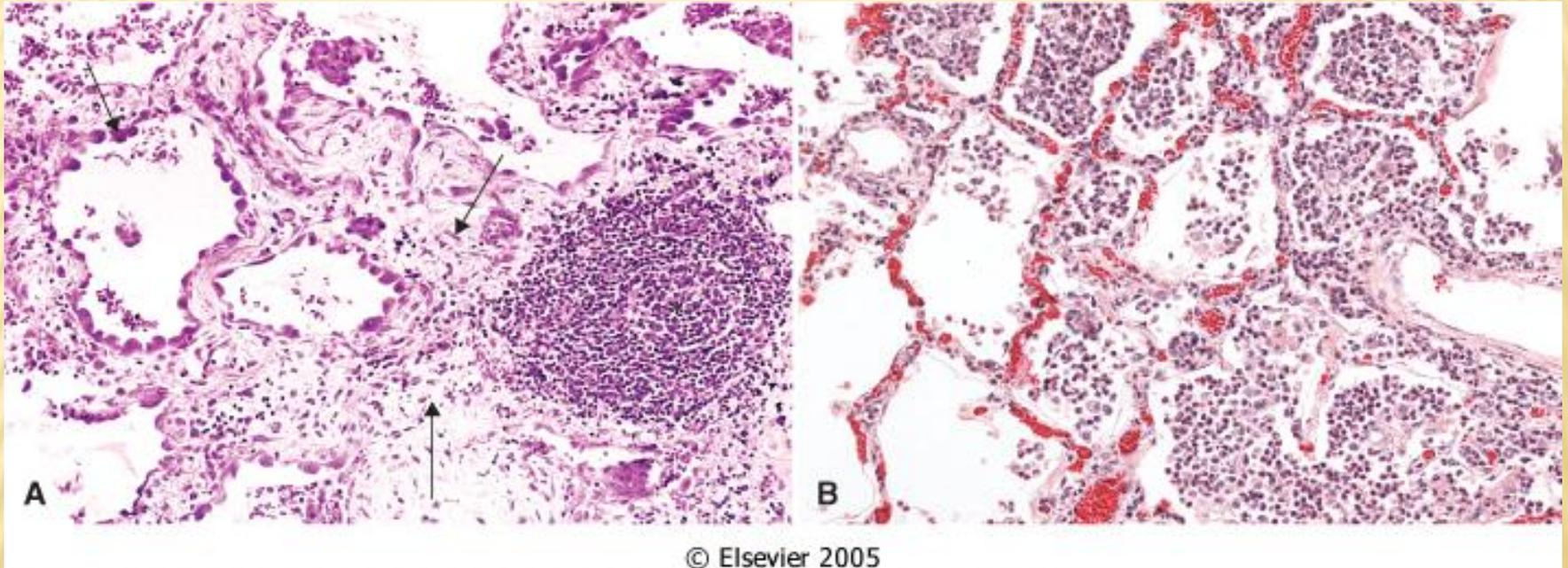
# FUNCIONES DEL EXUDADO INFLAMATORIO

- ✘ Dilución de toxinas por el líquido del exudado;
- ✘ Aporte de oxígeno y de anticuerpos por el flujo del exudado;
- ✘ Remoción de metabolitos tóxicos por el flujo del exudado;

# FUNCIONES DEL EXUDADO INFLAMATORIO

- ✘ Formación de una red de fibrina, que delimita el proceso inflamatorio
- ✘ Estímulo del proceso inmunitario por transporte de microorganismos y toxinas a los ganglios linfáticos a través del flujo del exudado y
- ✘ fagocitosis, microfagia y macrofagia de agentes nocivos.

# Tipos de Inflamación de acuerdo a su evolución clínica



Inflamación crónica

Inflamación aguda

# Clasificación histopatológica de la inflamación

---

## 1. Exudativa :

serosa

purulenta

fibrinosa

hemorrágica

mucosa

pseudomembranosa

## 2. Productiva

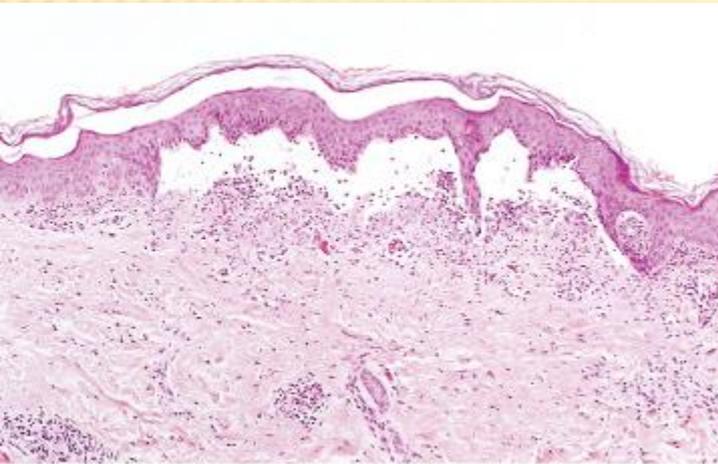
granulomatosa

no granulomatosa

- perivascular

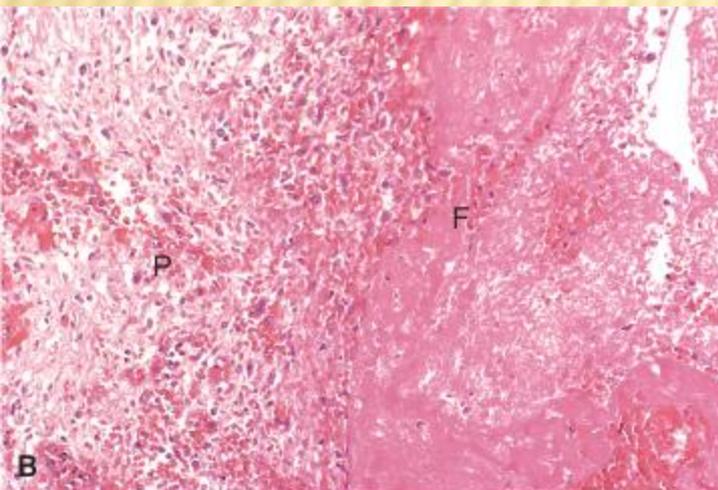
- difusa

# Exudativa



© Elsevier 2005

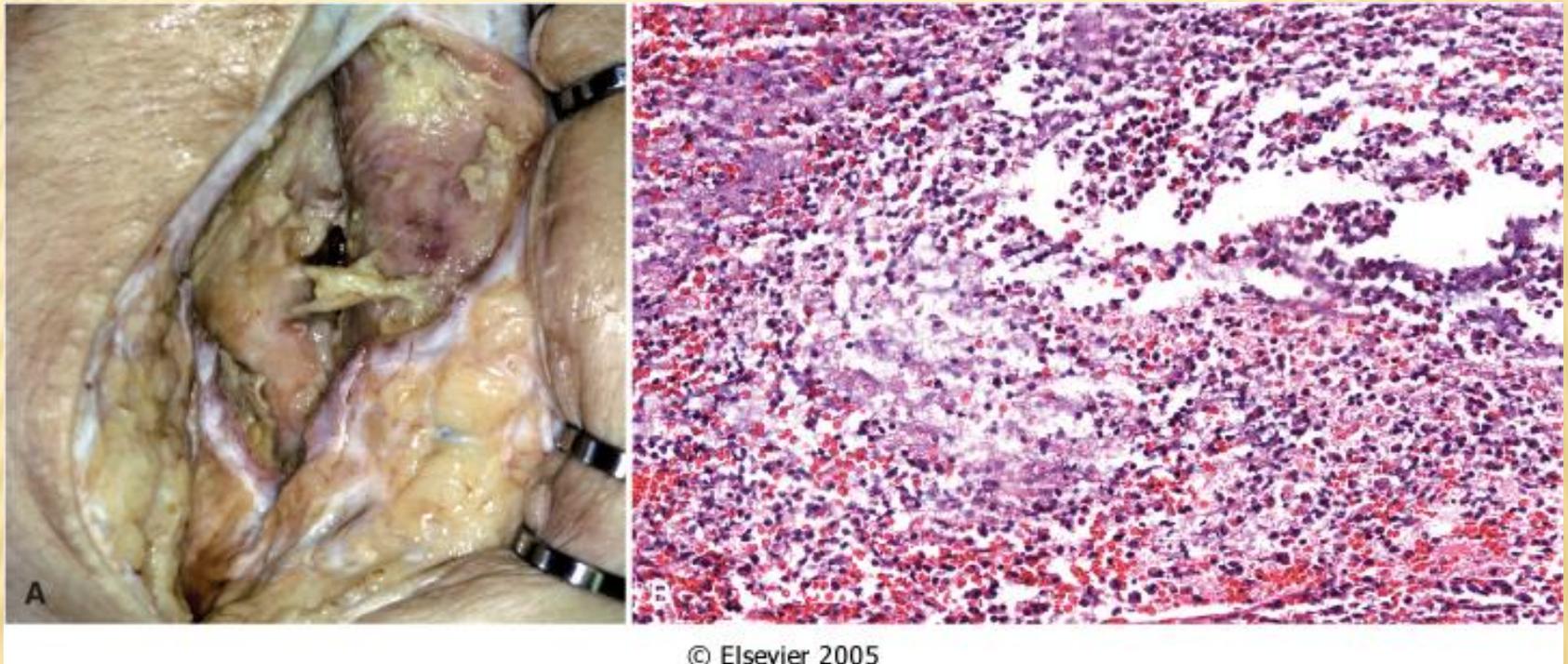
## INFLAMACIÓN SEROSA: AMPOLLA EN LA PIEL



© Elsevier 2005

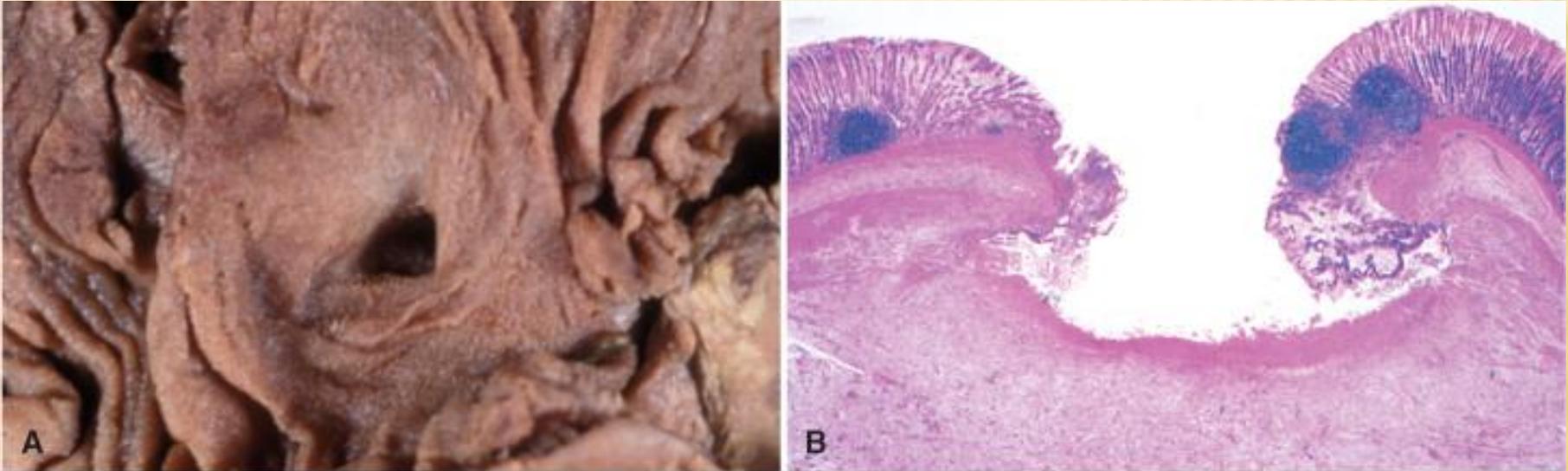
Inflamación fibrinosa: deposito de fibrina en el pericardio

# Inflamacion exudativa purulenta



A absceso bacteriano subcutáneo con colecciones de pus B. el absceso contiene neutrófilos, exudado liquido y restos celulares

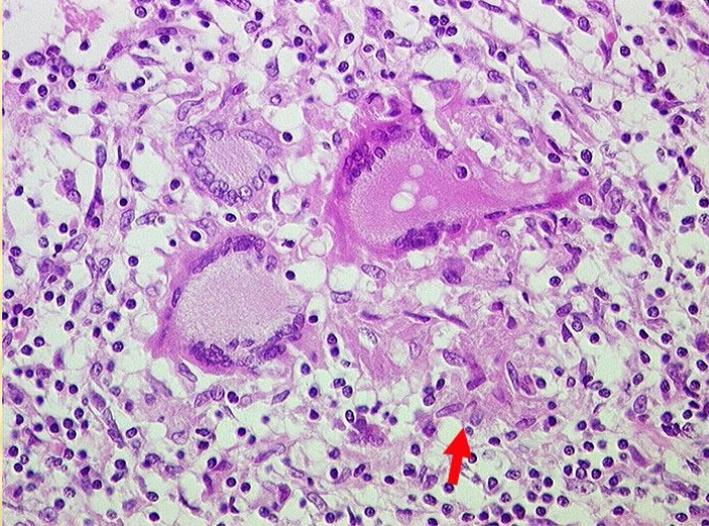
## Acompañando a una ulcera



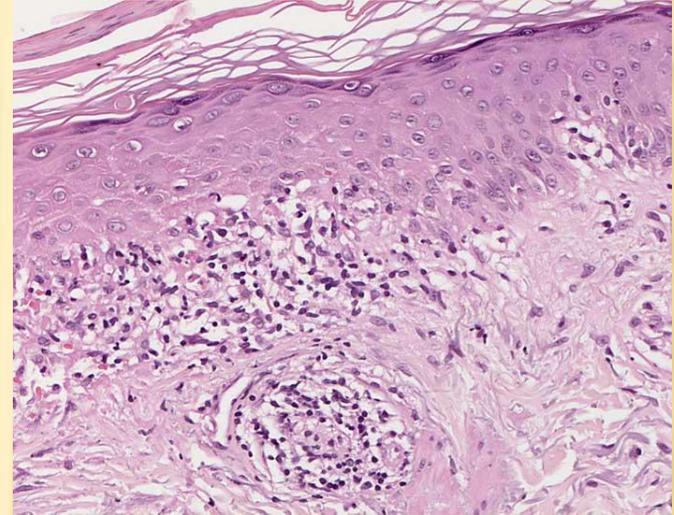
© Elsevier 2005

A. Ulcera duodenal crónica B. Corte histológico de la ulcera que muestra inflamación en la base de la lesión

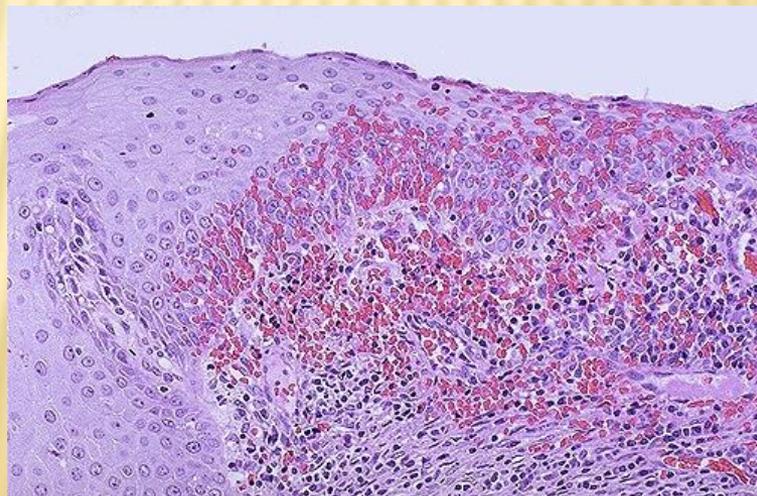
# INFLAMACION PRODUCTIVA



granulomatosa



perivascular



difusa

# CAUSAS DE INFLAMACIONES CRÓNICAS

- Infecciones persistentes
  - Ej: bacilo tuberculoso, *Treponema pallidum* ( sífilis) y ciertos virus, hongos y parásitos .
  - Puede ser granulomatosa
- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos endógenos o exógenos tales como sílice (silicosis)componentes lipídico. (Ateromatosis)
- Autoinmunidad.

DAÑO TISULAR

INFLAMACIÓN AGUDA

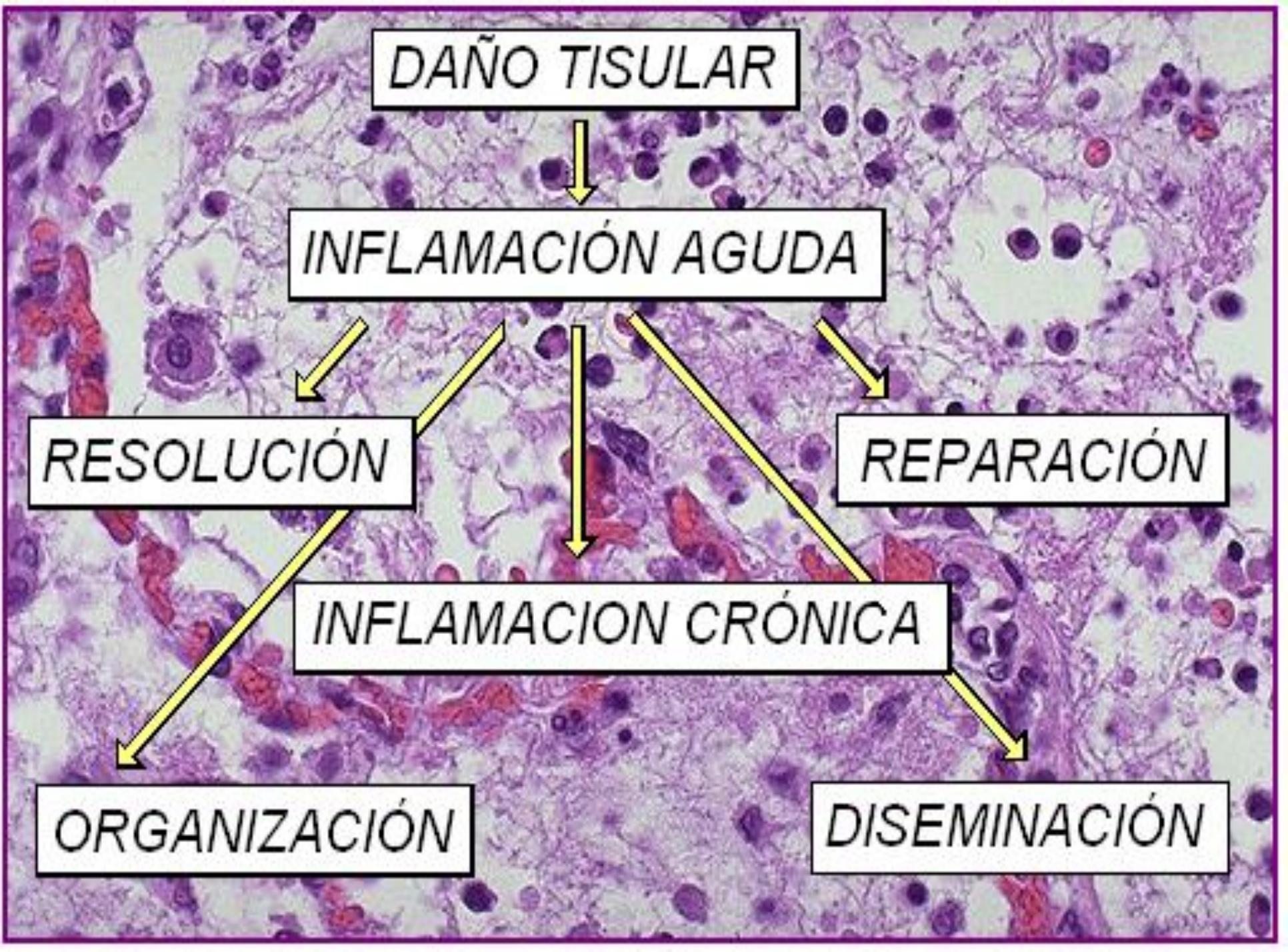
RESOLUCIÓN

REPARACIÓN

INFLAMACION CRÓNICA

ORGANIZACIÓN

DISEMINACIÓN



*Lepus sylvaticus*

AM



*LEPUS sylvaticus*  
Rabbit

Chapman