

**RESPUESTA ANTE
LA INJURIA TISULAR
INFLAMACIÓN**

**Fonoaudiología y
Tecnología
Médica 2009**

1.

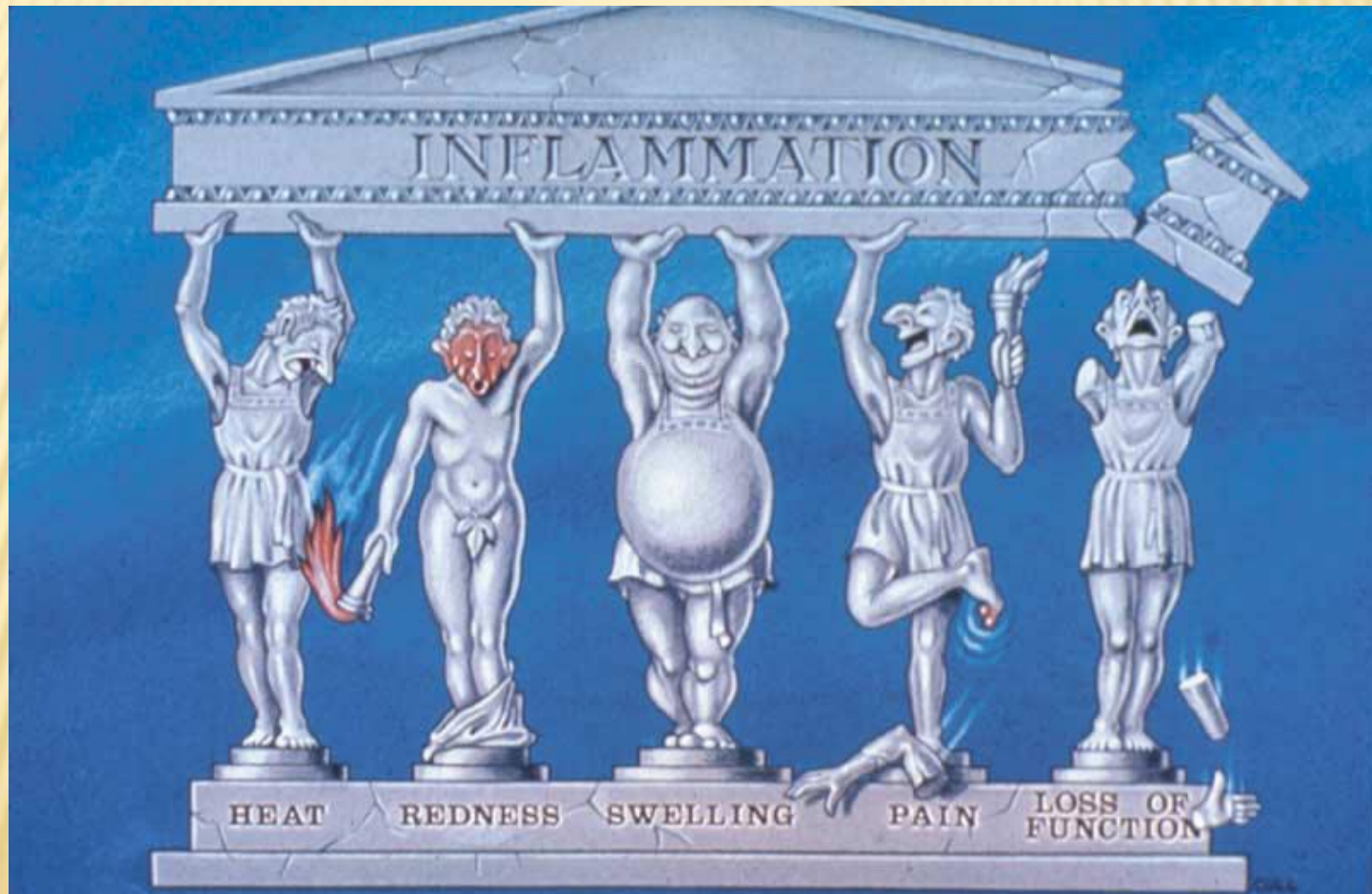
Prof. Inés Pepper



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

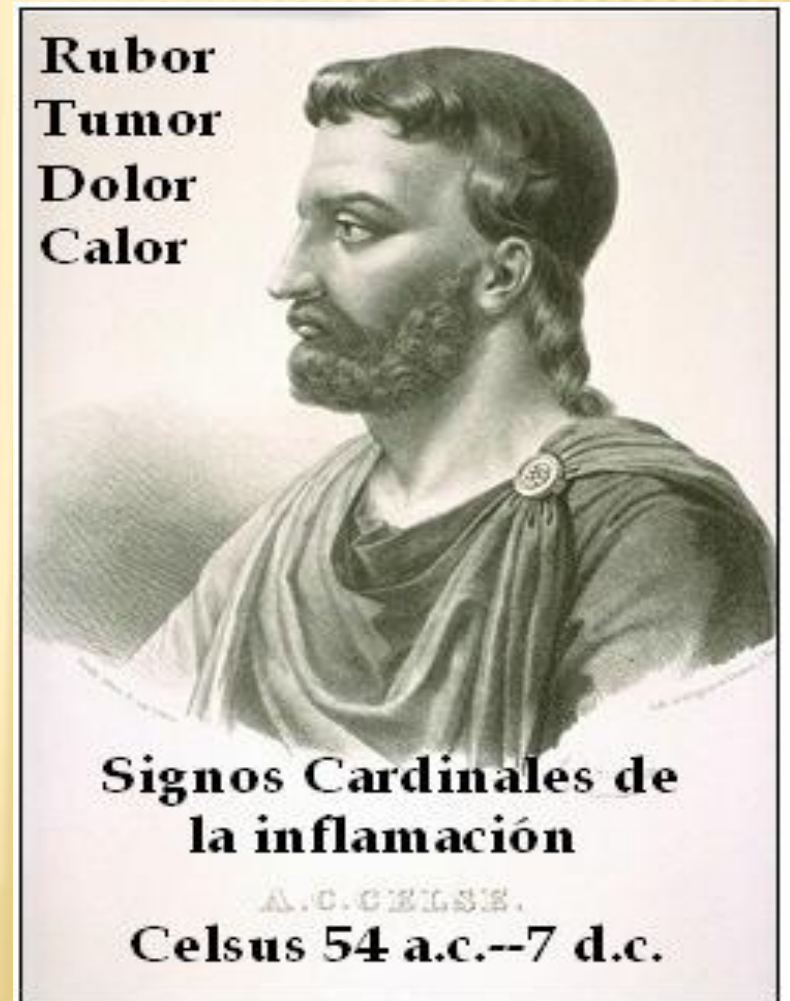


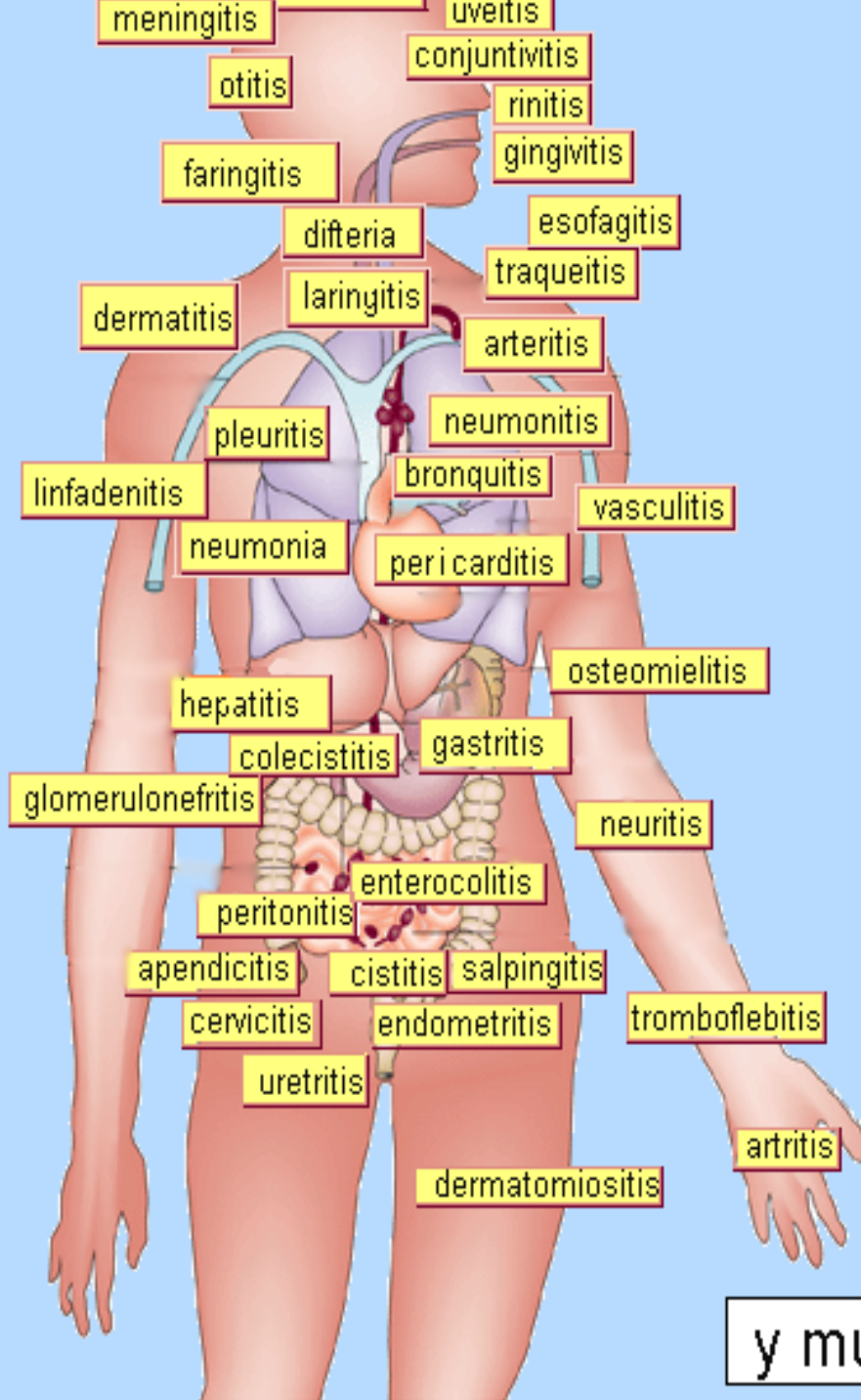
Dolor Tumor

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

SIRS

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

Sepsis

SIRS debido a infección

Sepsis Severa

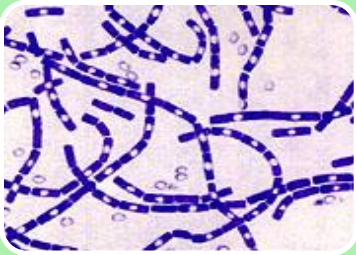
Sepsis con evidencia de hipoperfusión de órganos

Shock séptico

Sepsis severa con hipotensión

ETIOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

1. FACTORES EXÓGENOS



MICROORGANISMOS

- BACTERIAS
- HONGOS
- PARÁSITOS Y VIRUS



TRAUMATISMOS

- GOLPES
- ESGUINCE
- MORDEDURAS



FACTORES FÍSICOS Y QUÍMICOS

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

ETIOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

2. FACTORES ENDÓGENOS



HIPERSENSIBILIDAD

- ALIMENTOS ,POLEN
- MEDICAMENTOS Y OTROS

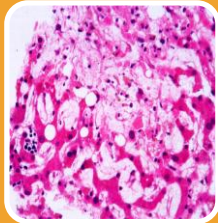


ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

- ORGANO ESPECIFICAS Y SISTÉMICAS

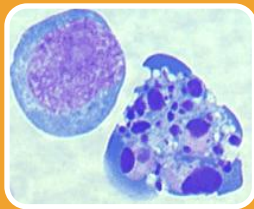
ETIOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

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

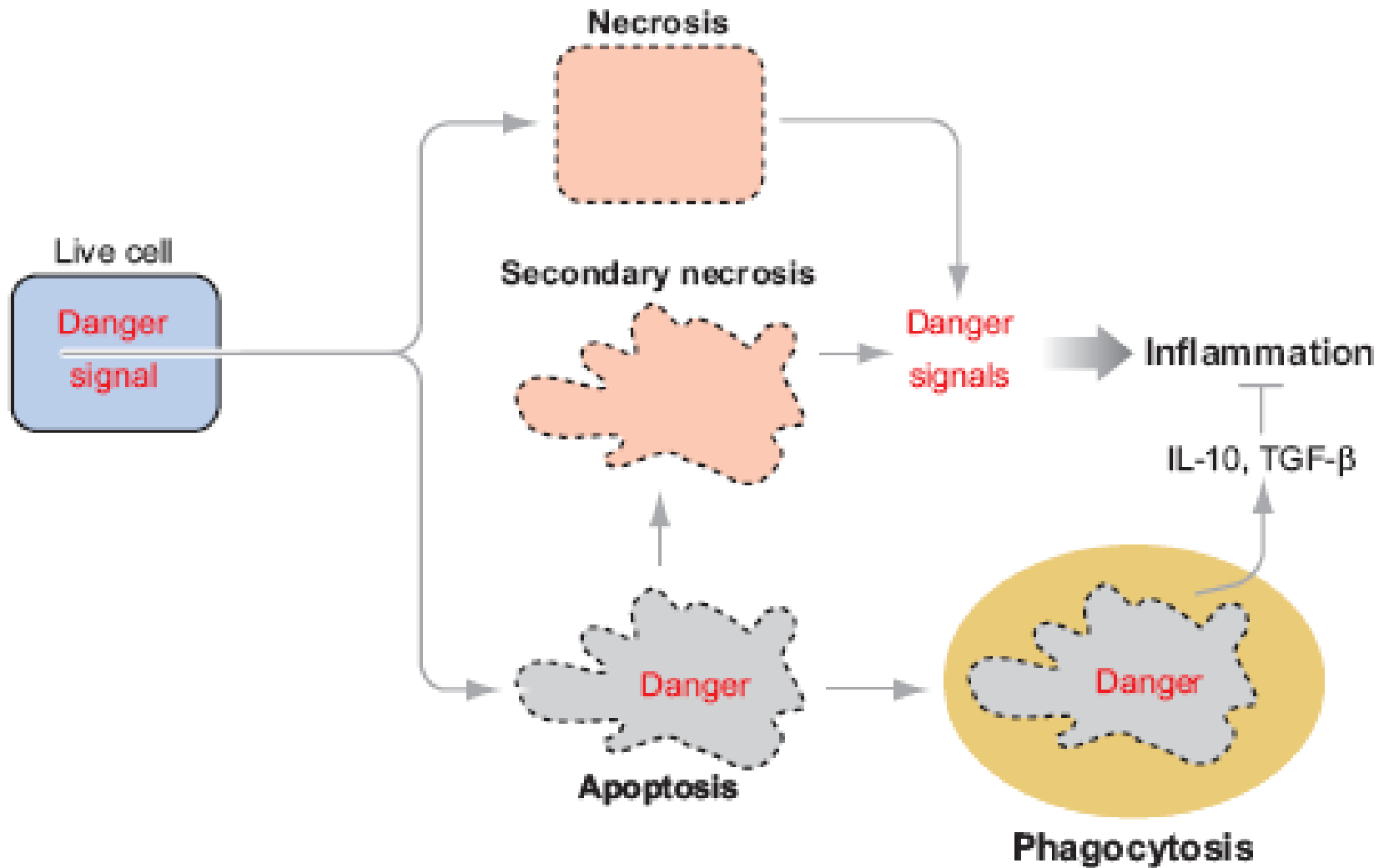
Respuesta inmune
celular

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

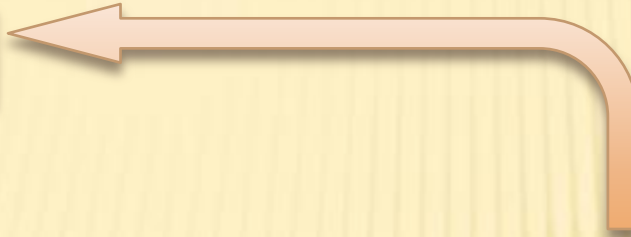
INFLAMACIÓN

FAGOCITOSIS

ELIMINACION DEL AGENTE INJURIANTE

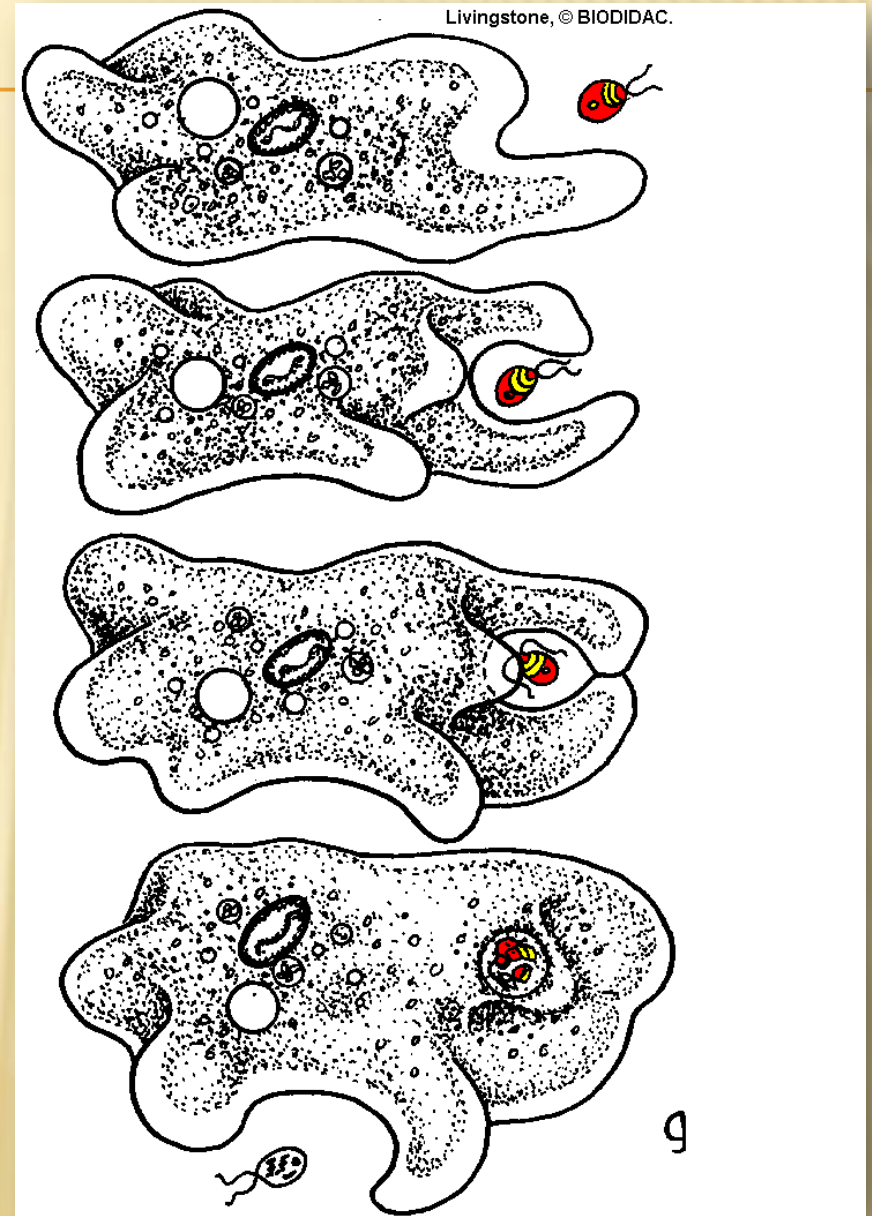
REPARACIÓN

**RESPUESTA INMUNE
ADAPTATIVA**



✘ El evento central
de la Inflamación
es la
FAGOCITOSIS

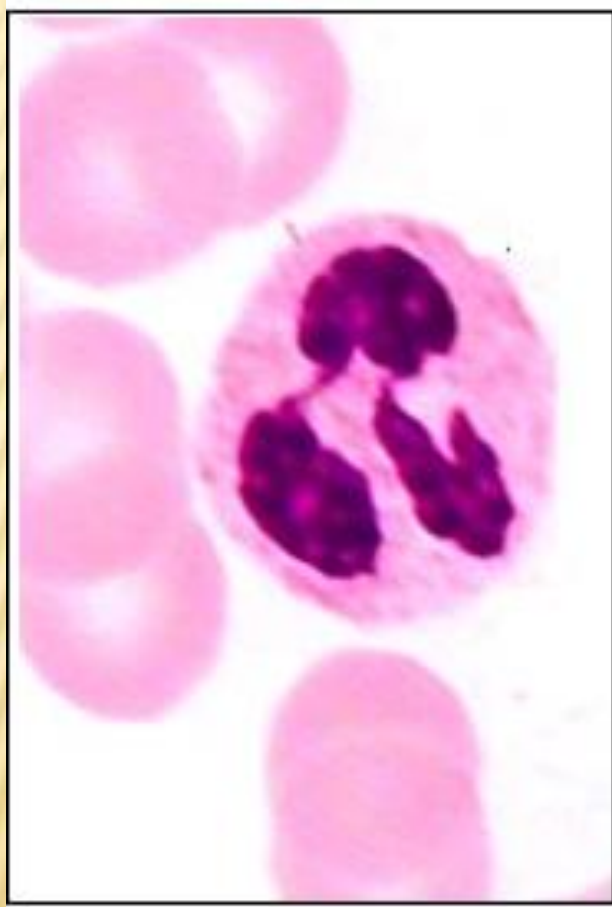
Todas las amebas
fagocitan →



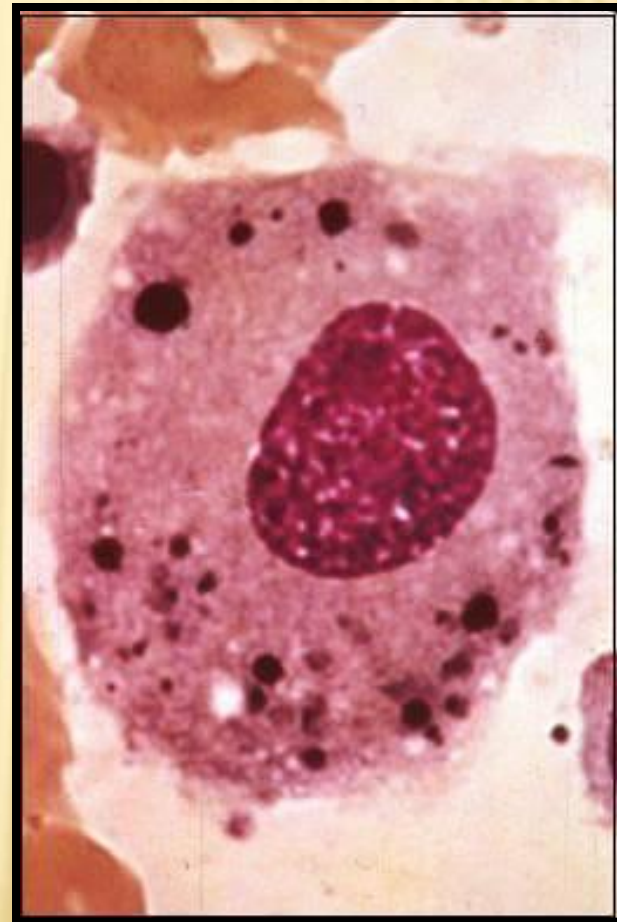
Nosotros en cambio
sólo tenemos dos tipos
de células que
fagocitan: los PMNn y
los macrófagos



FAGOCITOS EN MAMÍFEROS

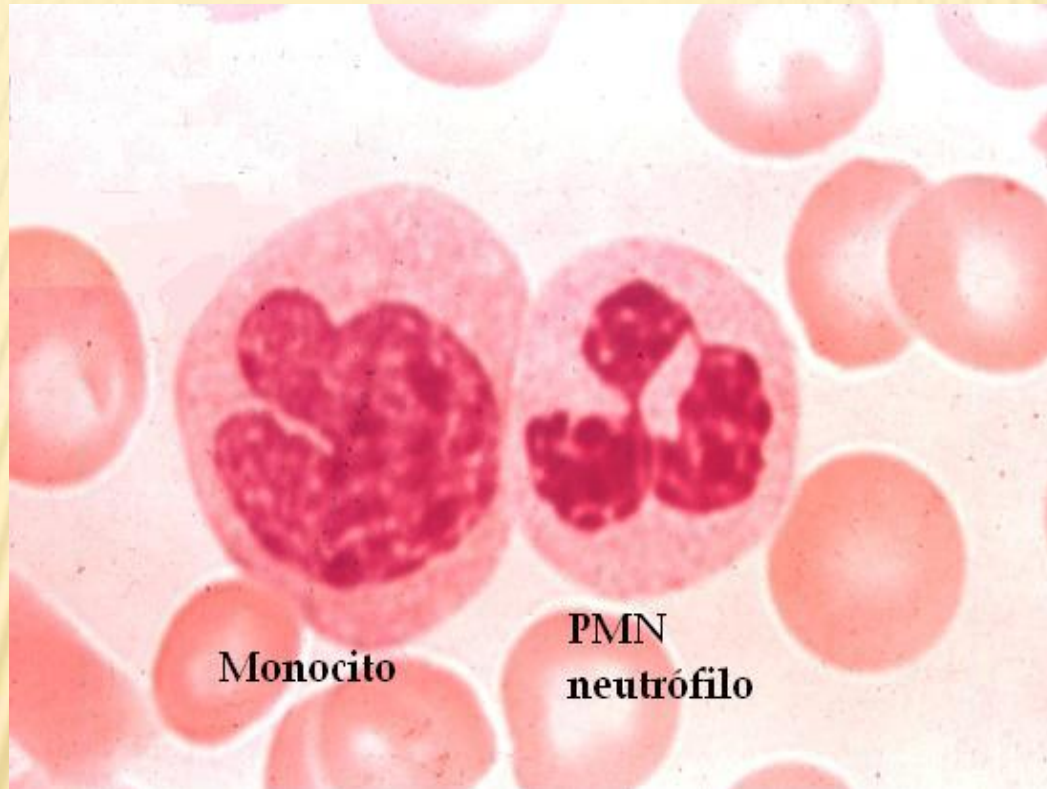


PMN neutrófilos



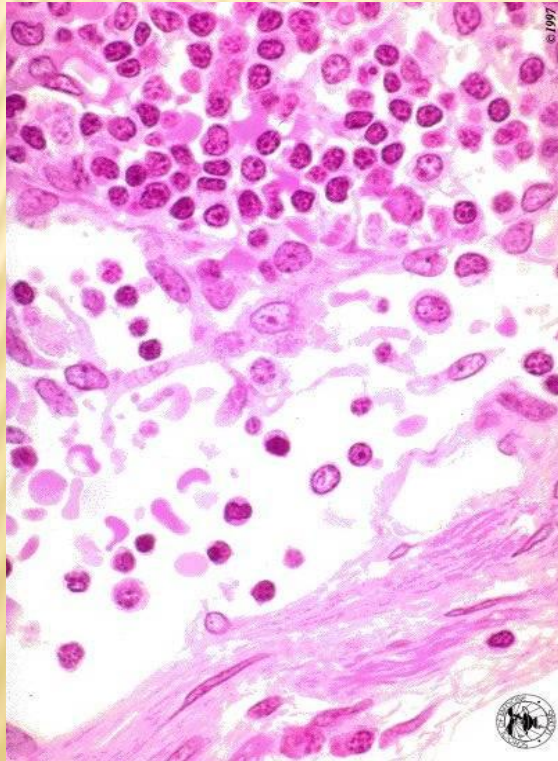
Macrófagos

Los macrófagos inflamatorios provienen de monocitos sanguíneos

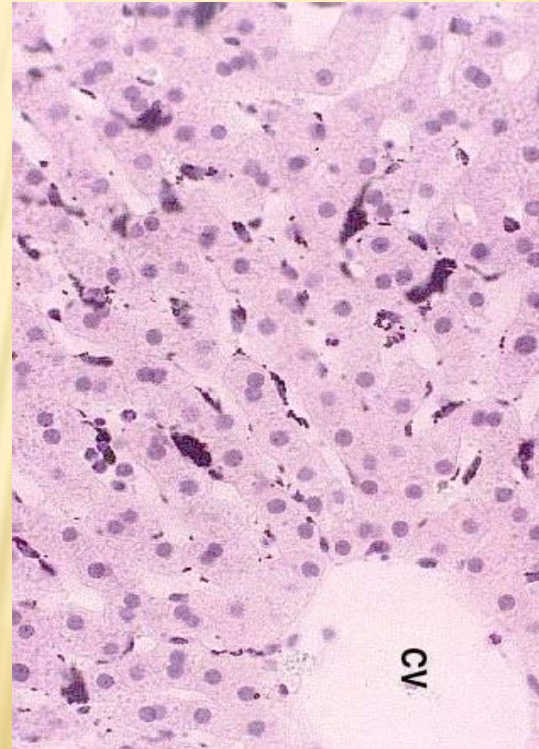


La Fagocitosis ocurre en dos contextos:

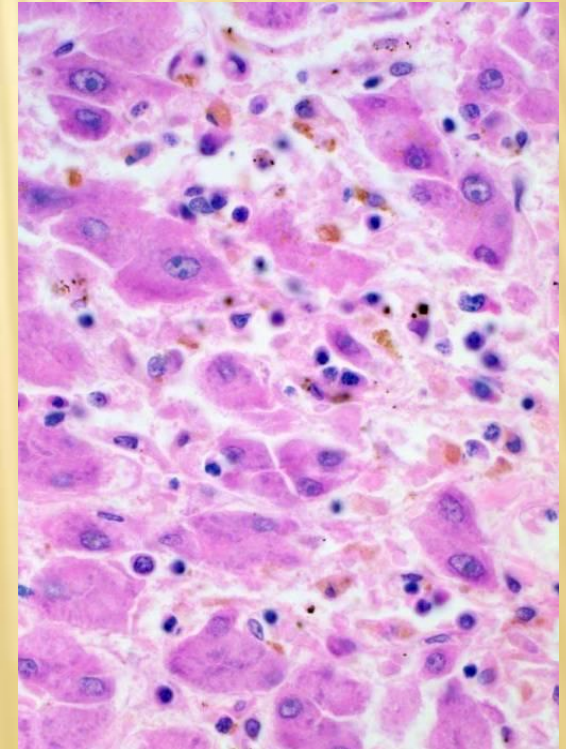
- fagocitosis rutinaria y
- fagocitosis en la inflamación



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

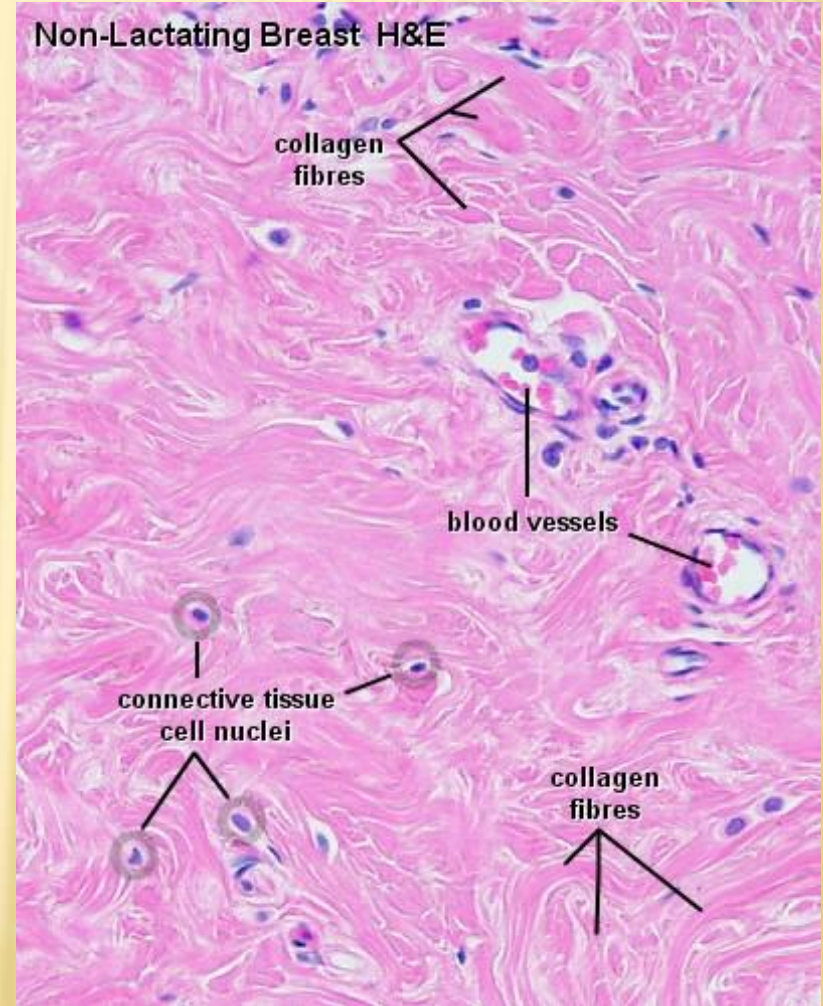
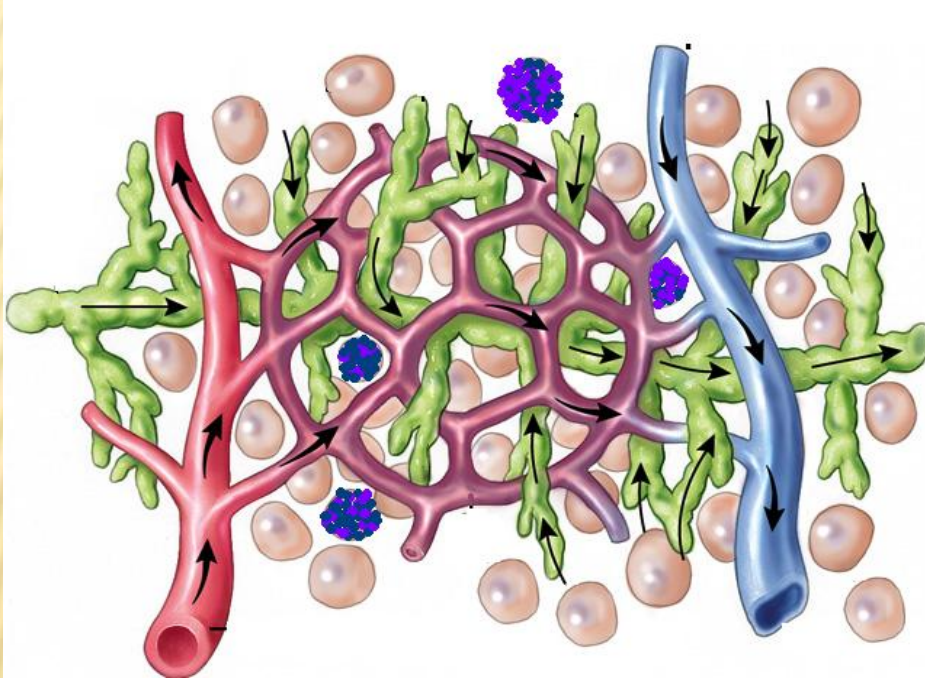


Se producía vasodilatación, se enlentecía la circulación y los leucocitos atravesaban la pared capilar y se concentraban en el lugar irritado

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

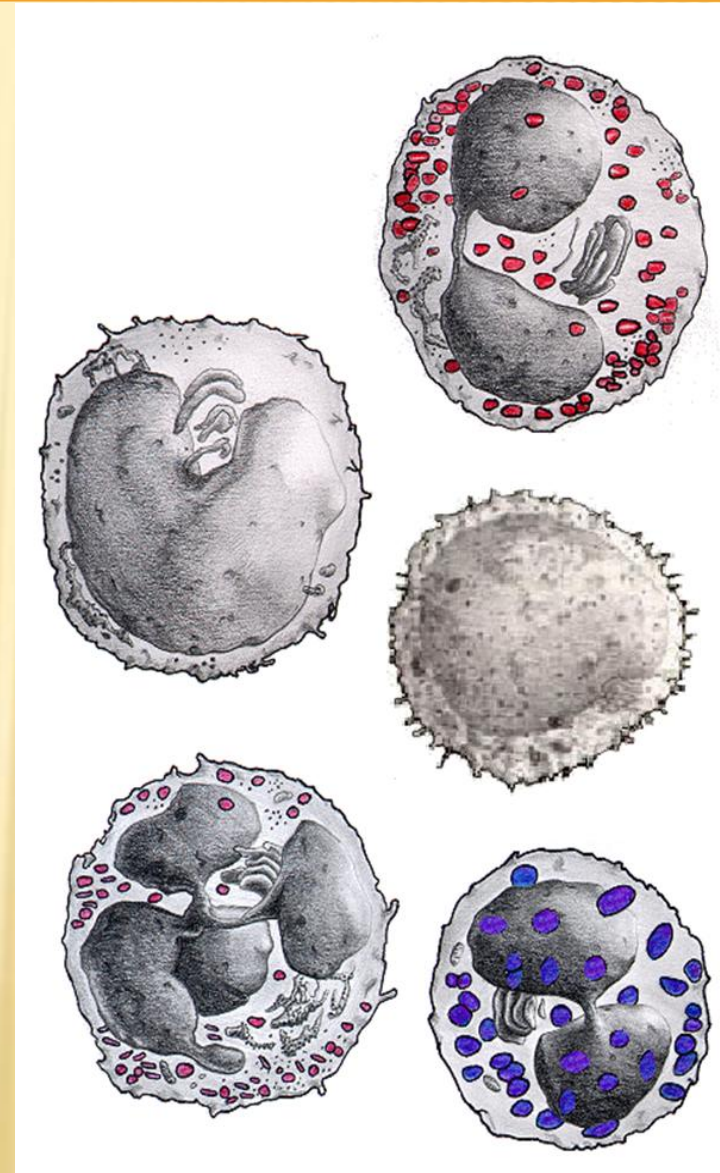
Polimorfonucleares

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

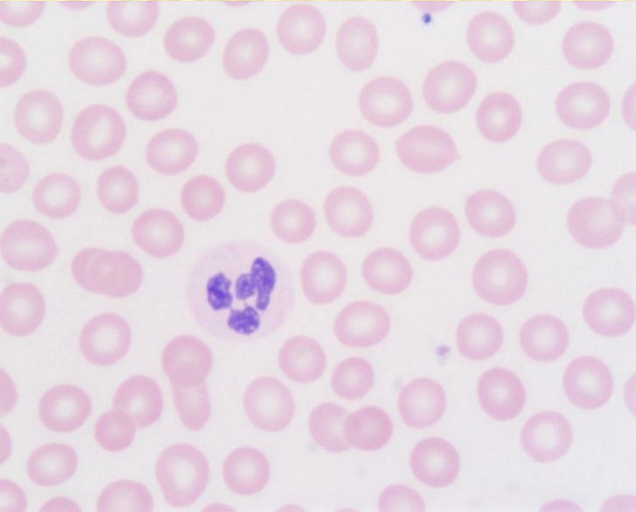
Monocitos : originan macrófagos inflamatorios

Linfocitos : respuestas inmunes adaptativas

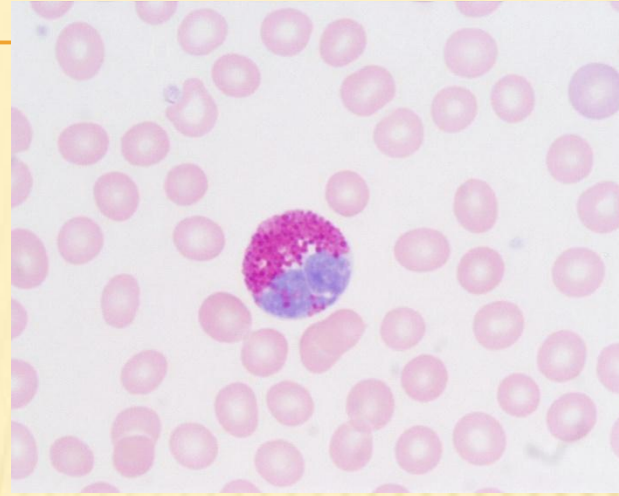
Plaquetas : coagulación y MQI



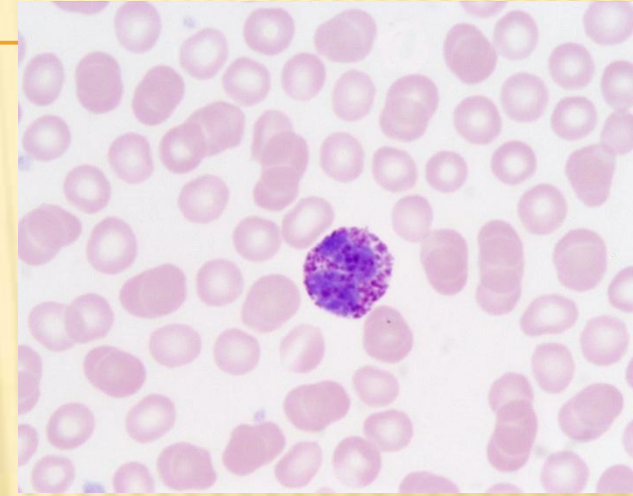
Elementos sanguíneos



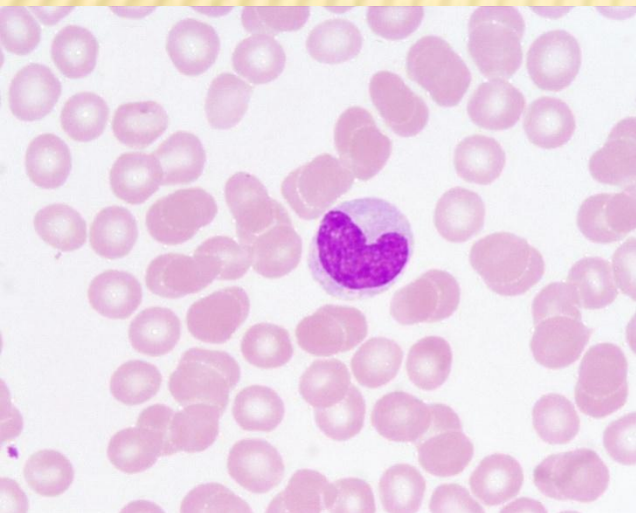
PMN neutrófilo



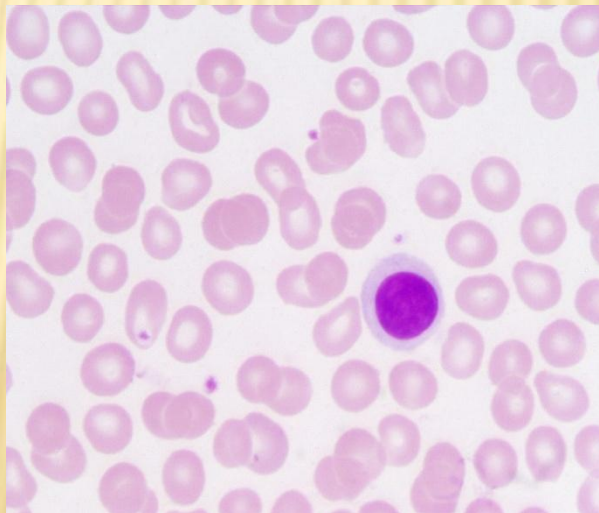
PMN eosinófilo



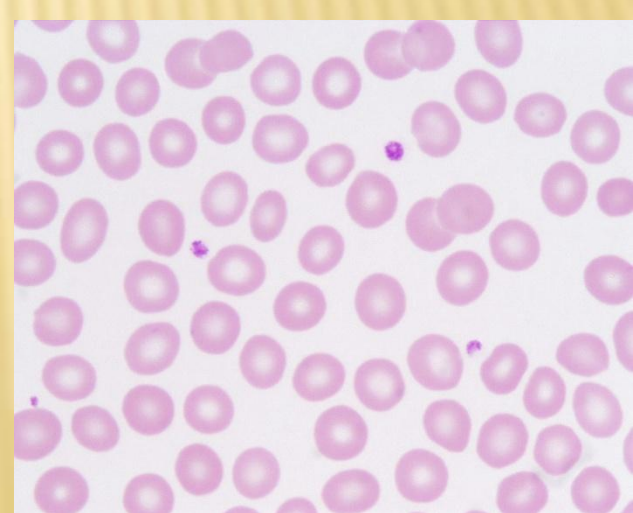
PMN basófilo



Monocito



Linfocito



Plaquetas

Protagonistas de la respuesta inflamatoria :

3: Mediadores químicos de la inflamación

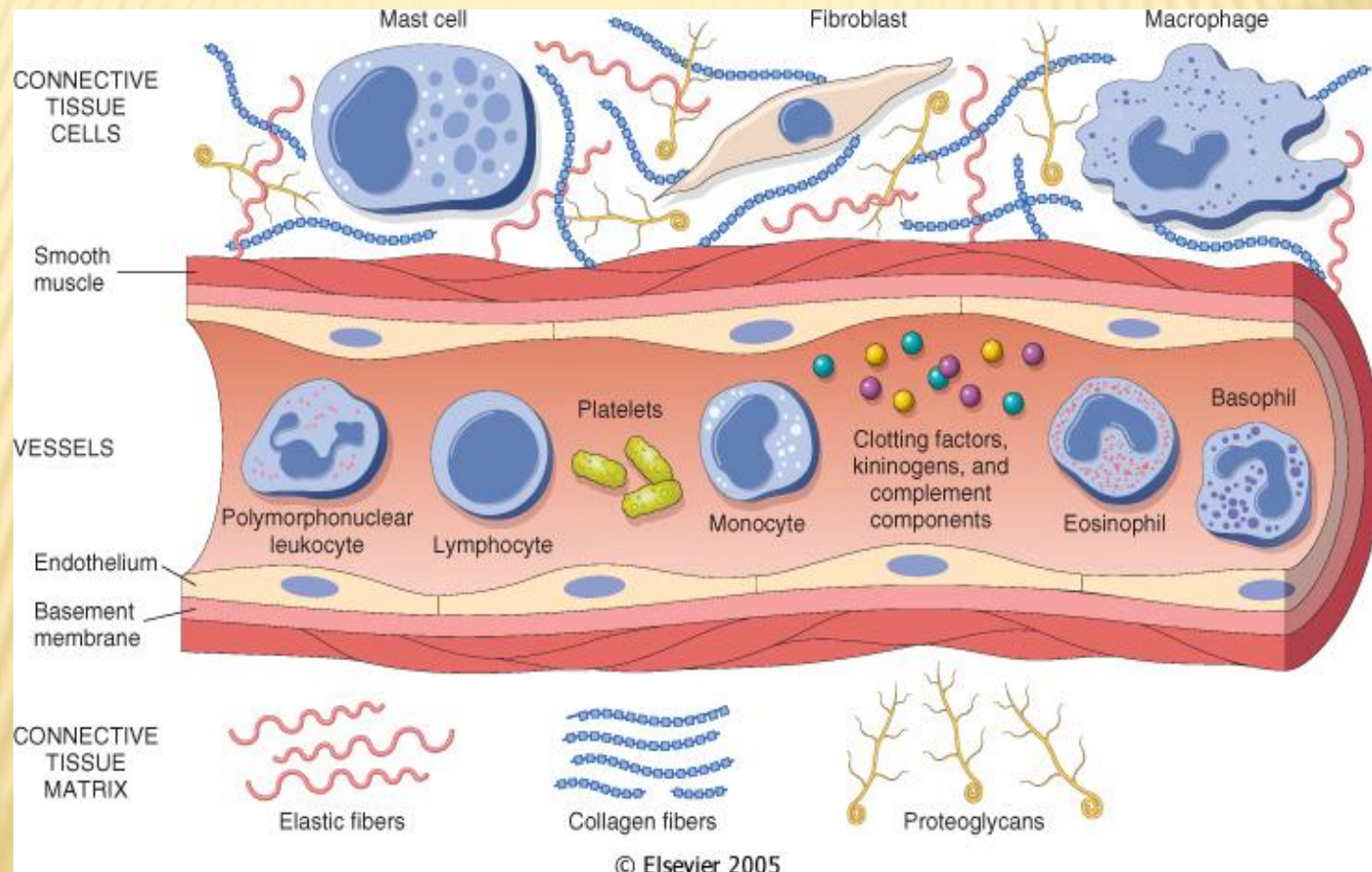
- ✘ Mediadores de origen plasmático

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

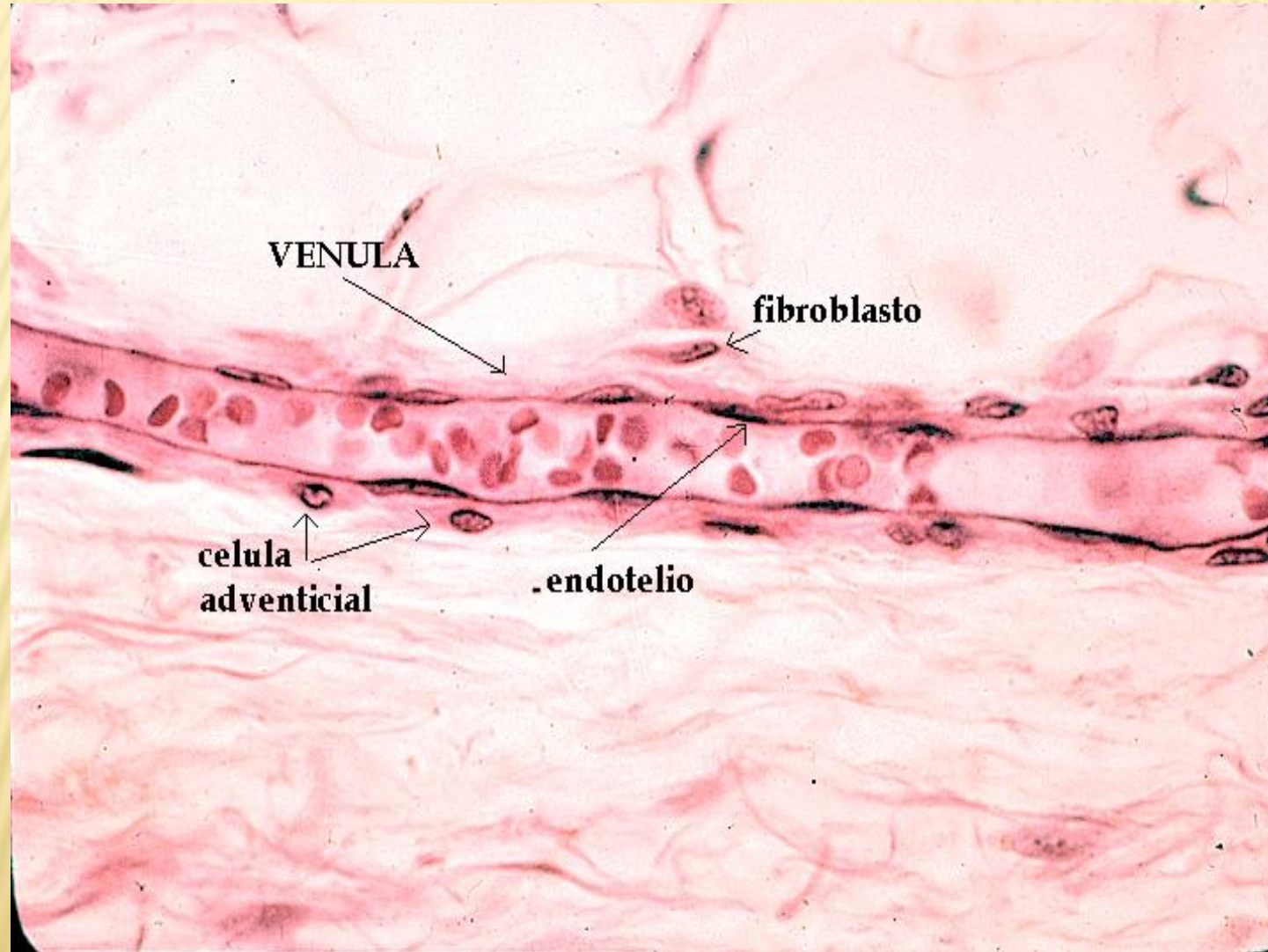
- ✘ Mediadores de origen tisular

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

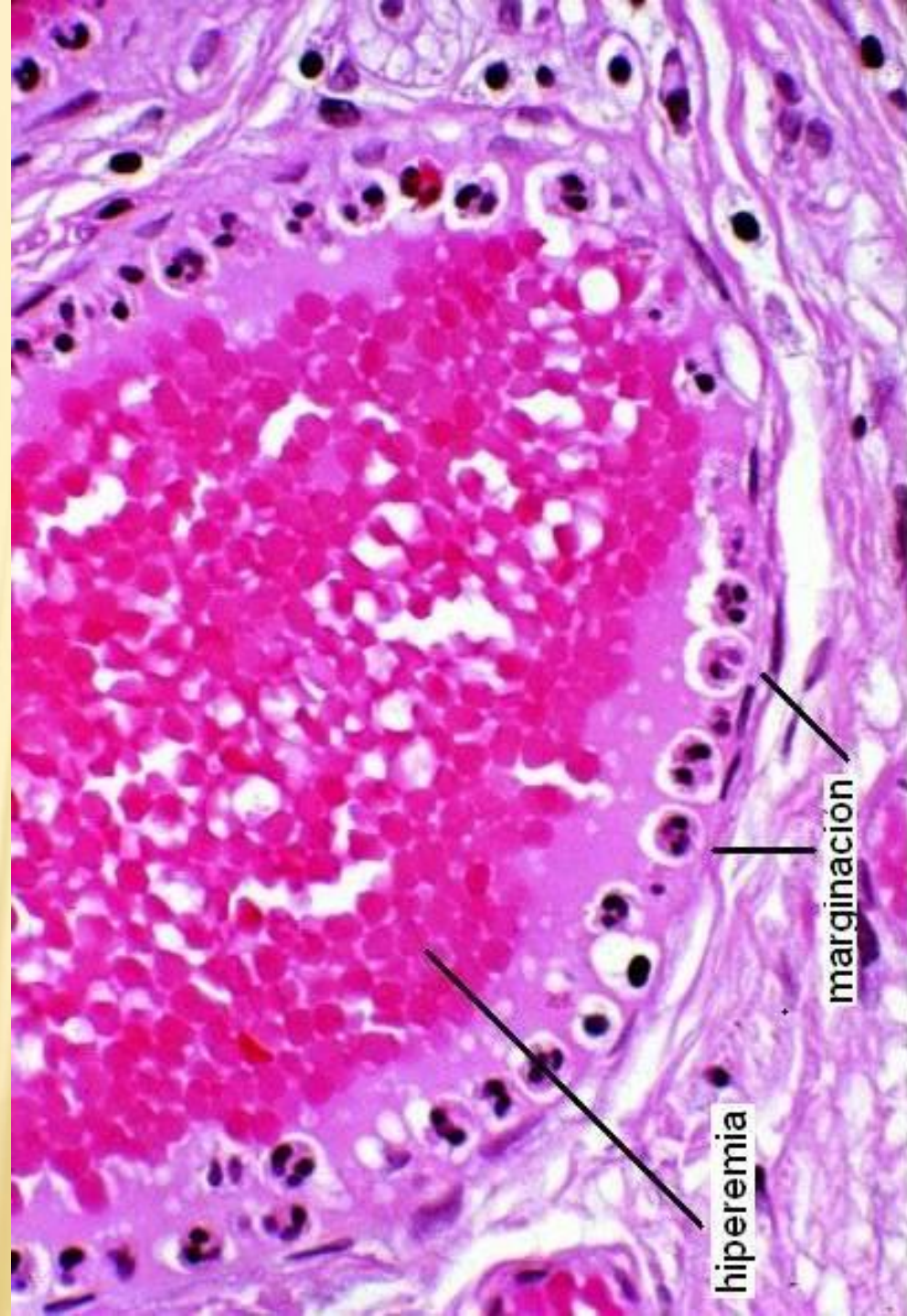


Primer gran Evento

- **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

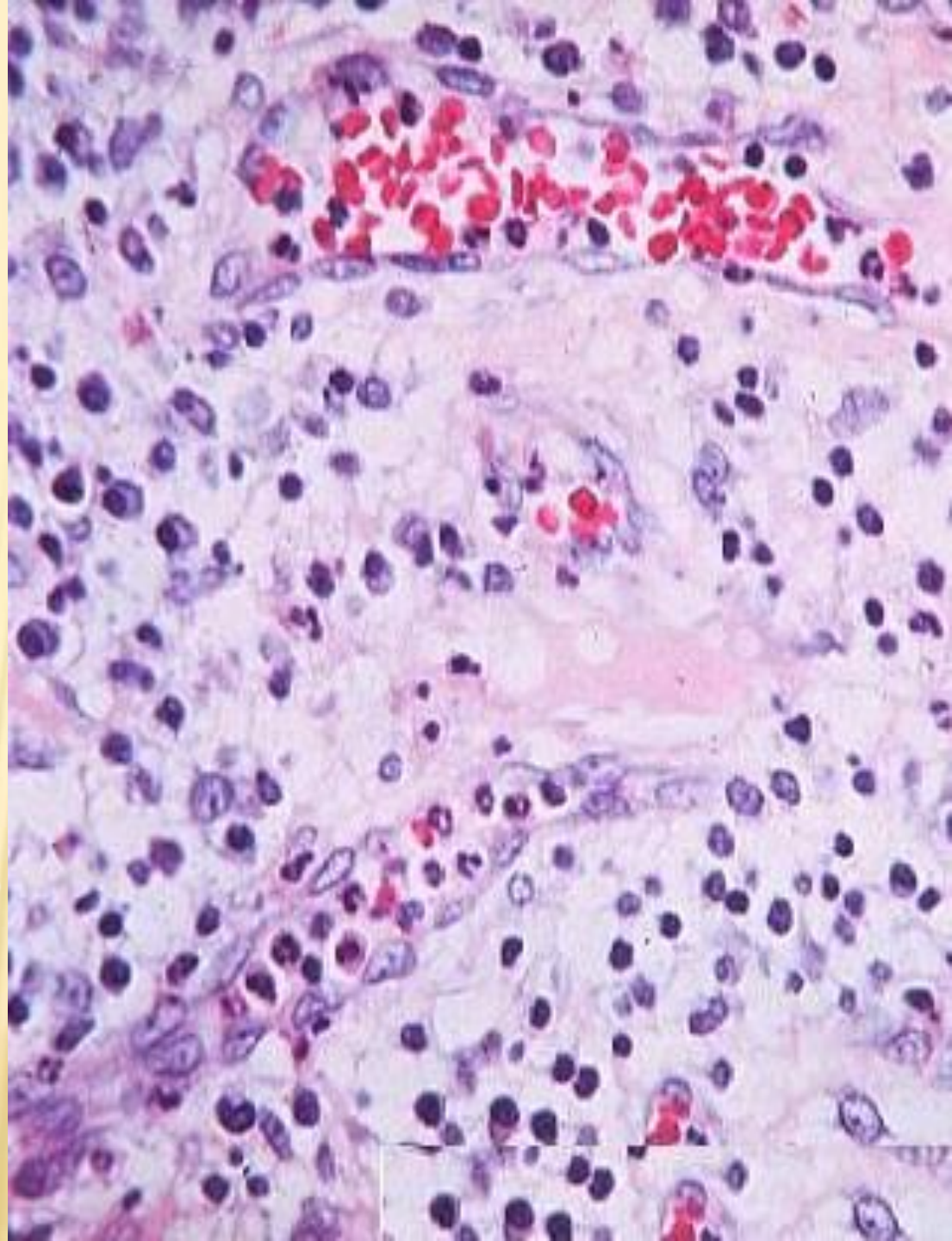


Segundo gran Evento

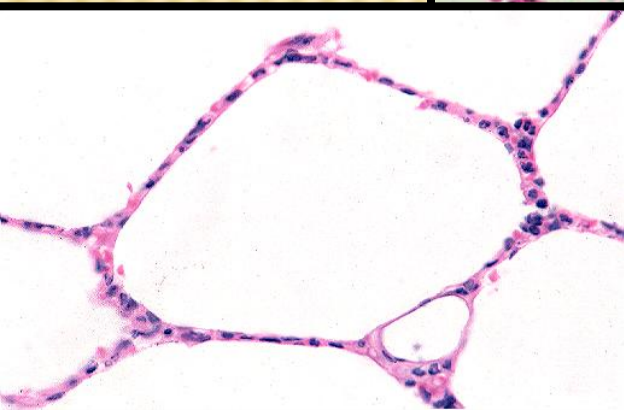
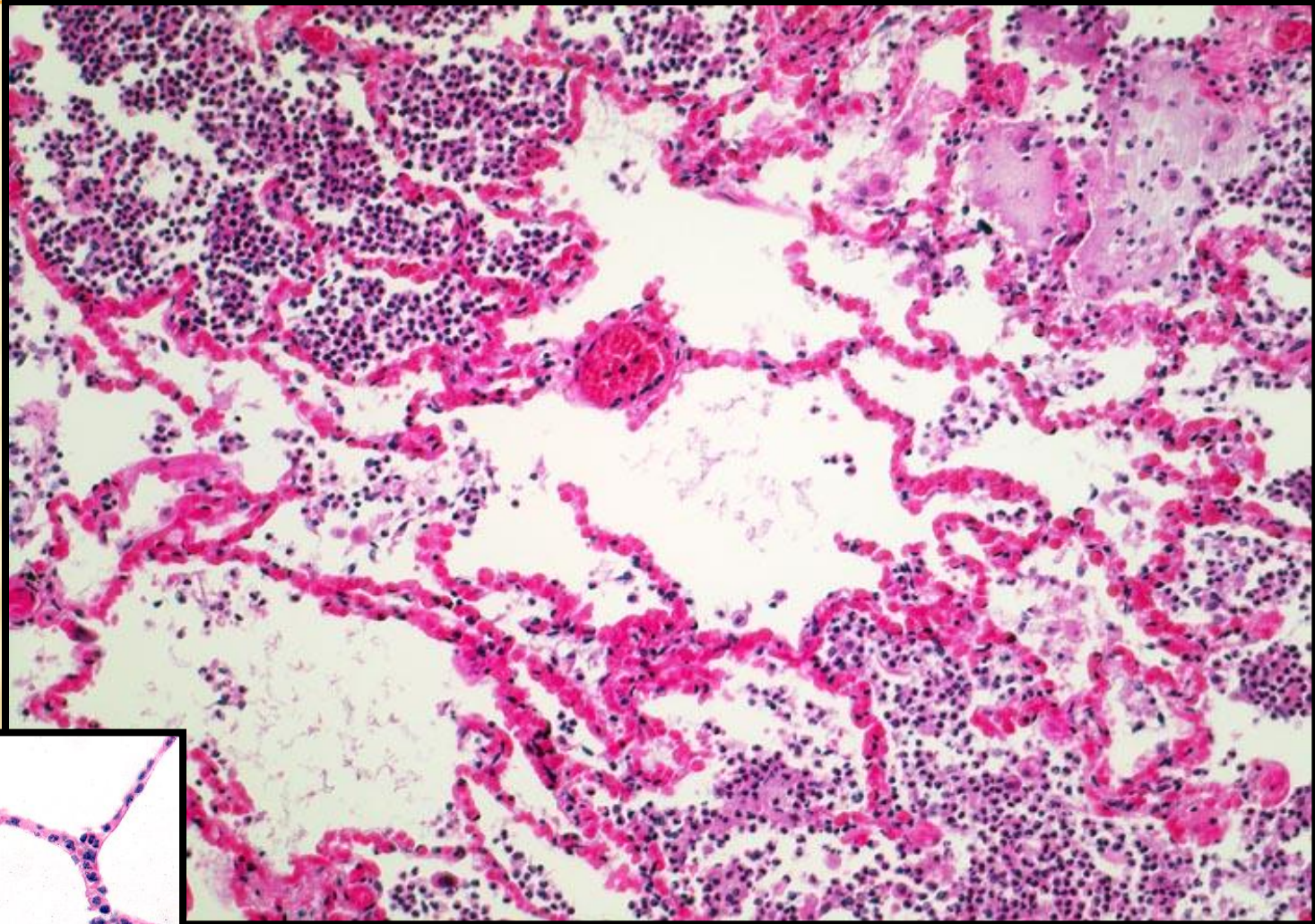
Aumento de la permeabilidad vascular

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



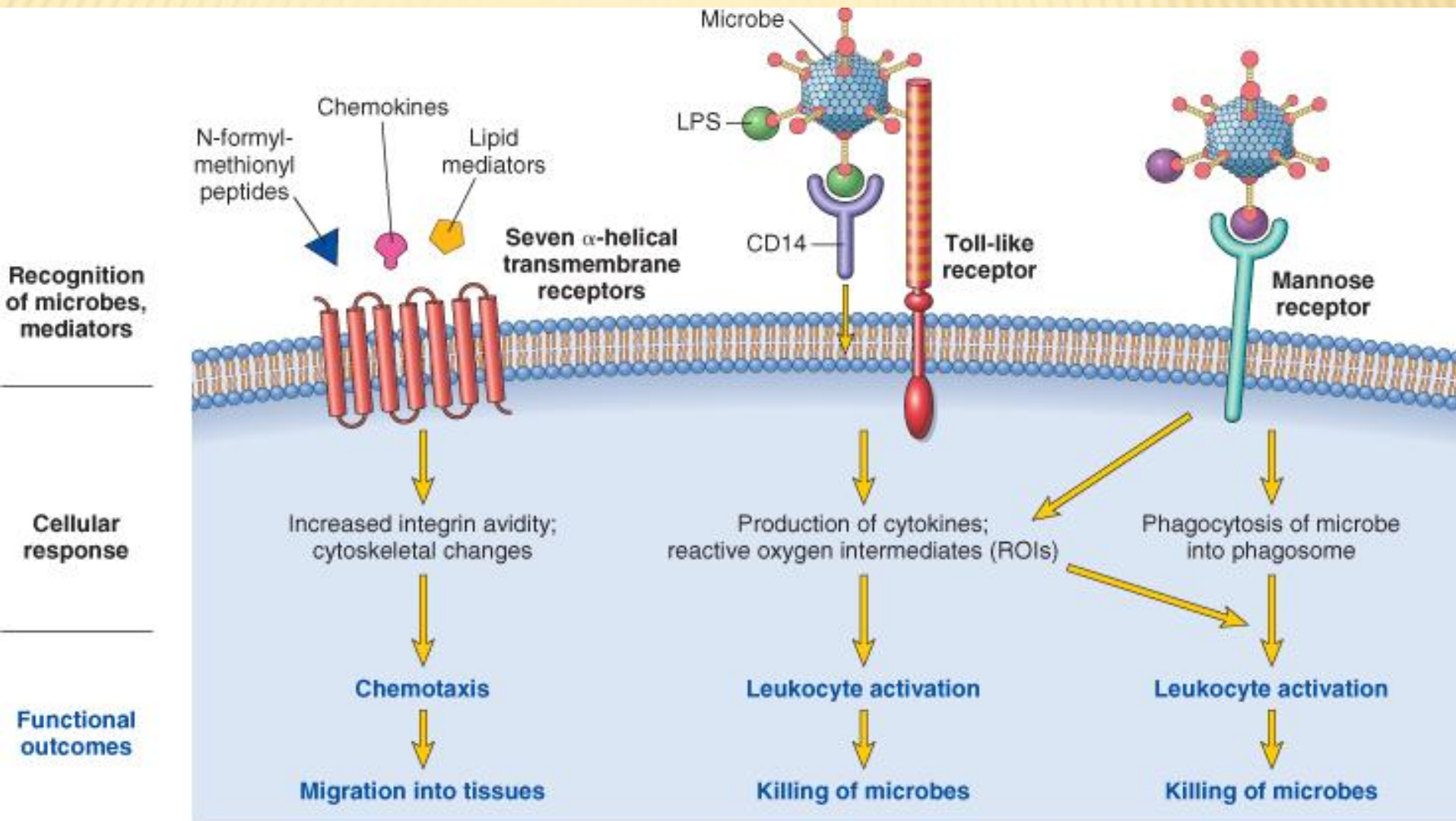
MECANISMOS INVOLUCRADOS EN ESTOS EVENTOS

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

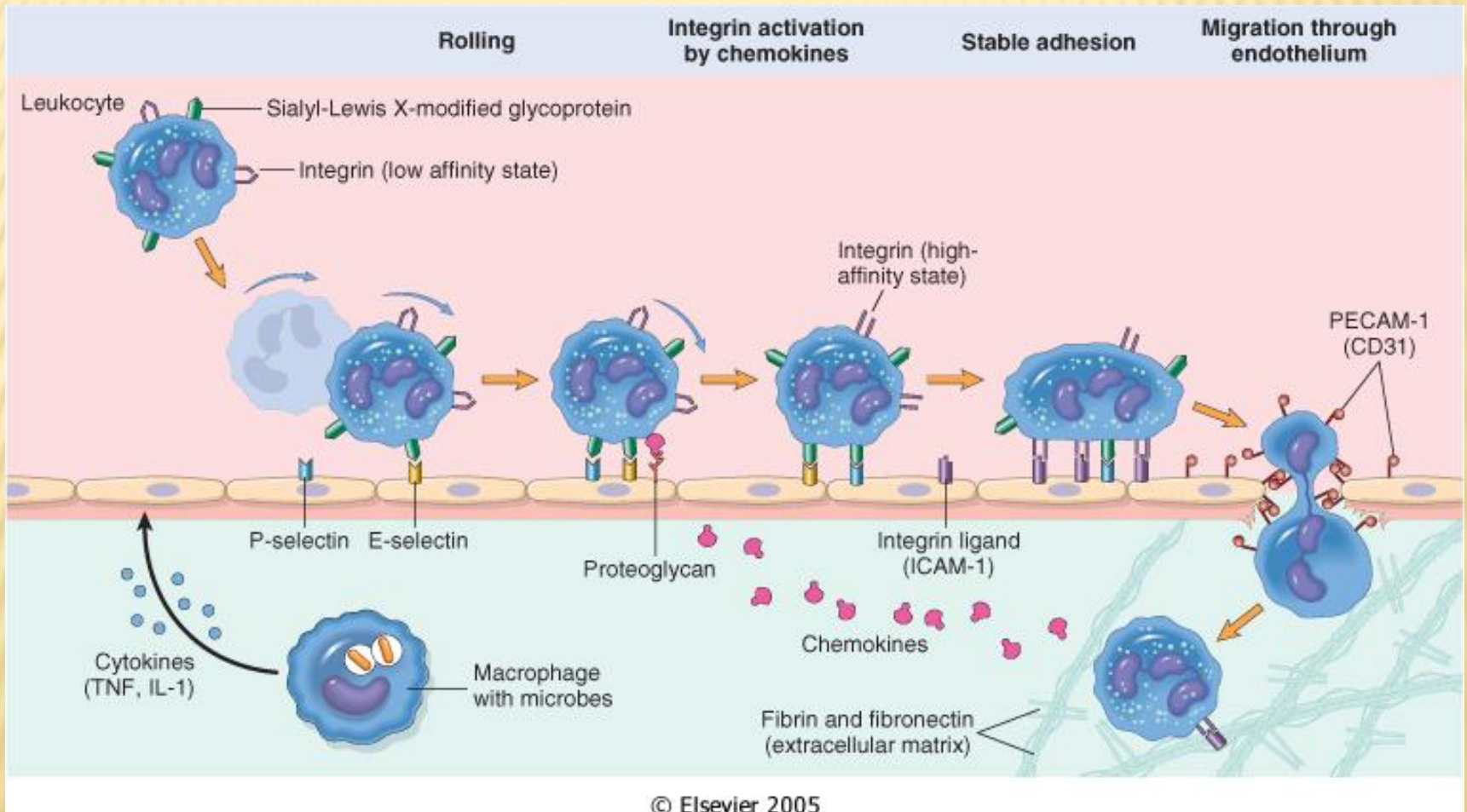
Activa su metabolismo y adquiere mayor movilidad

El leucocito activado:

Secreta citoquinas que modulan el proceso

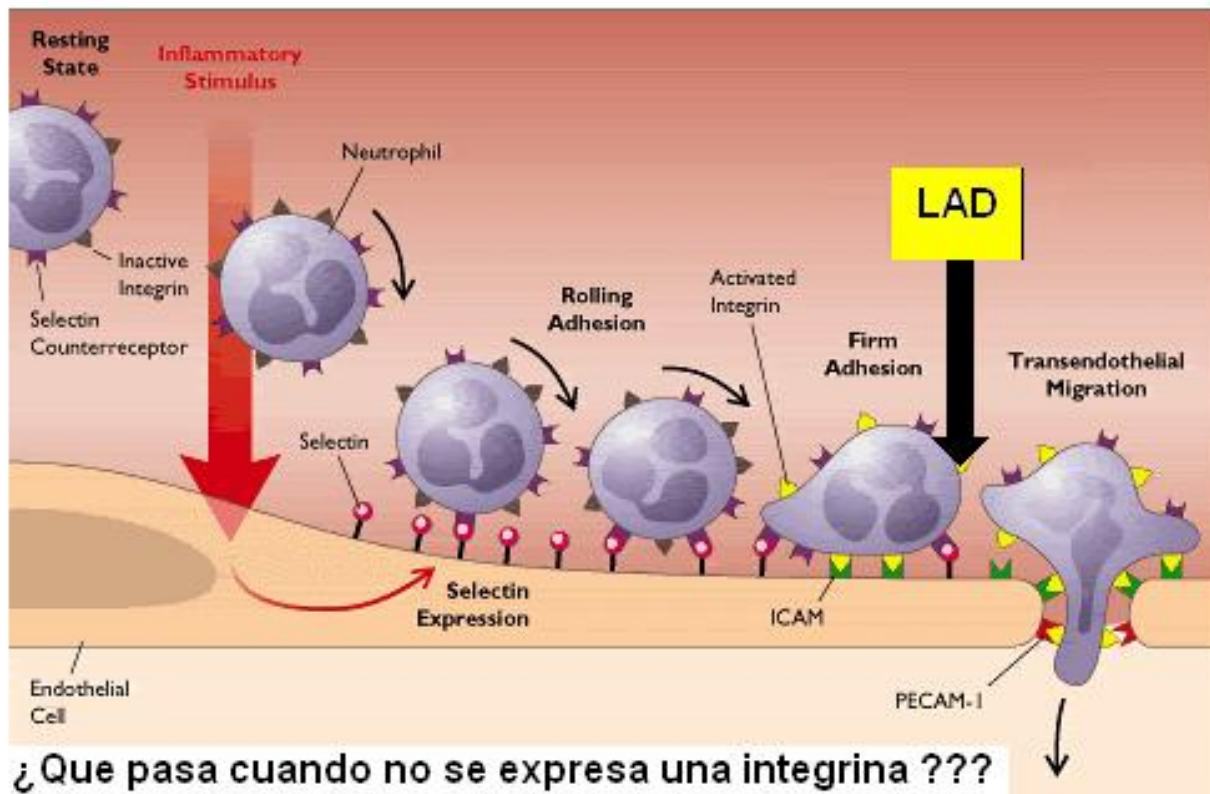
Expresa receptores para quimioquinas

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 β 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

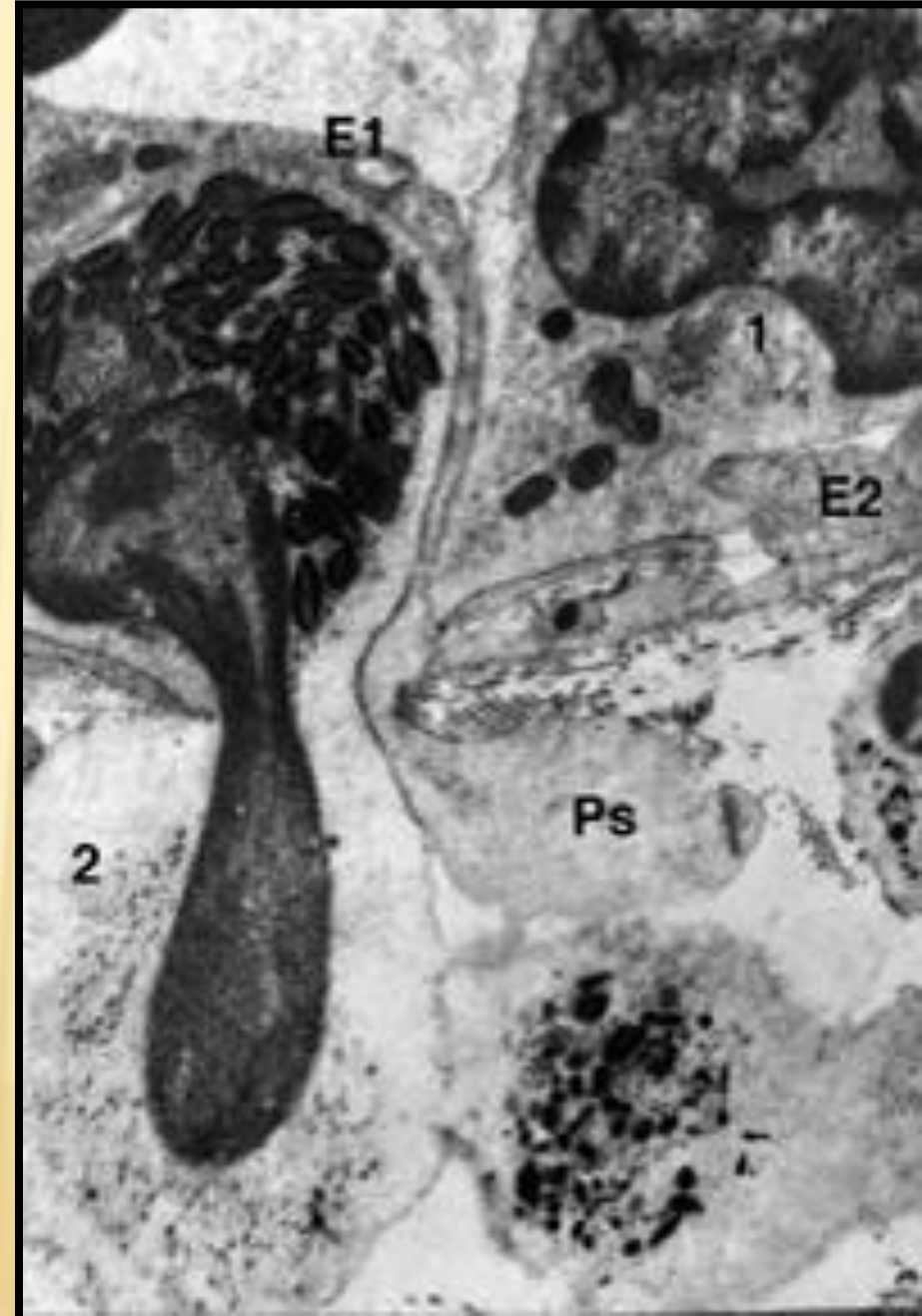
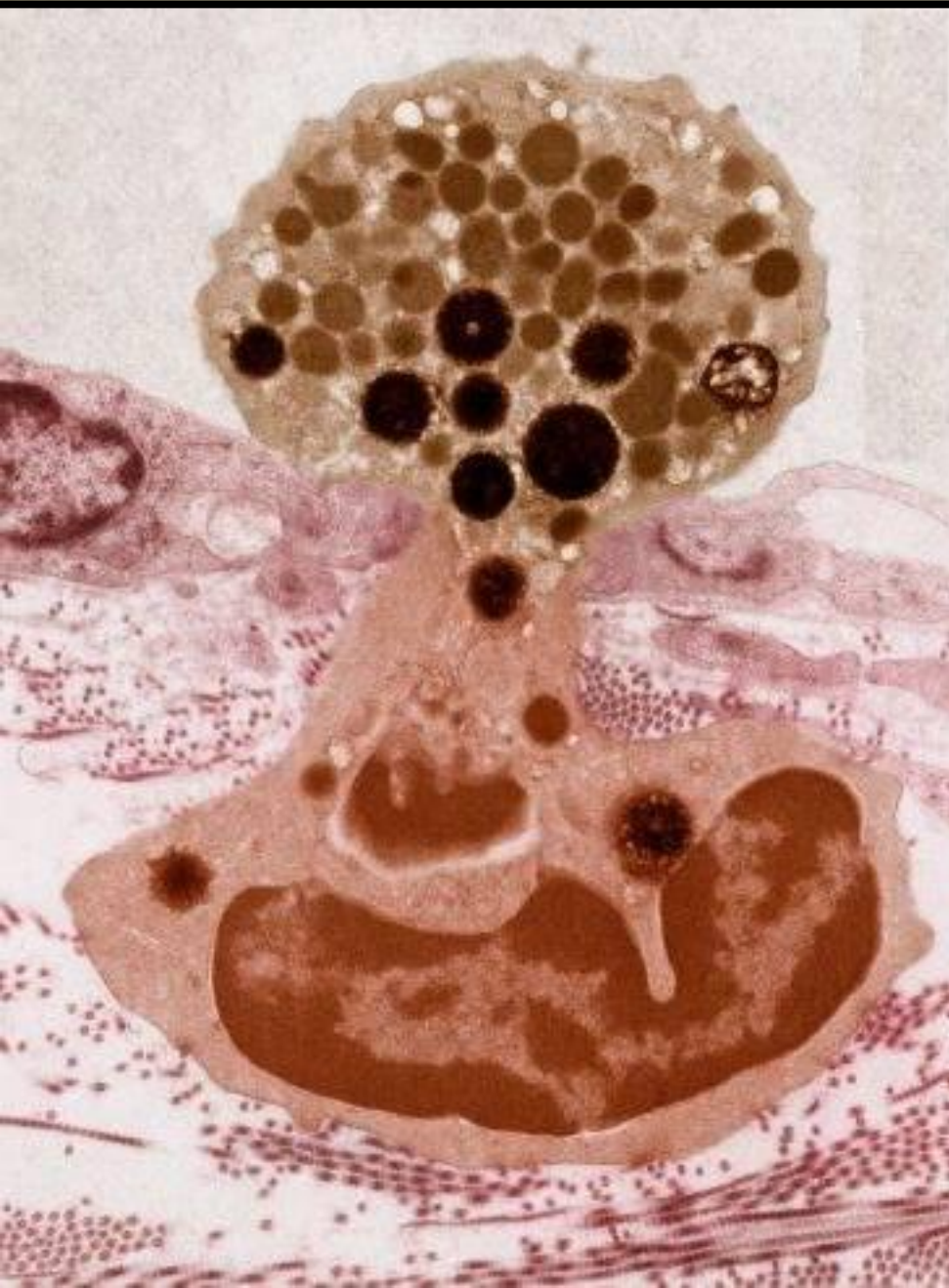


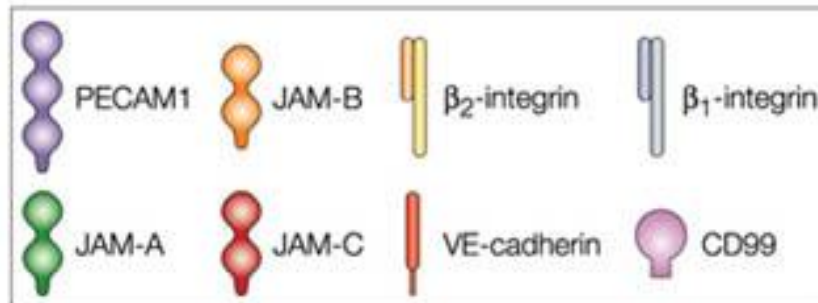
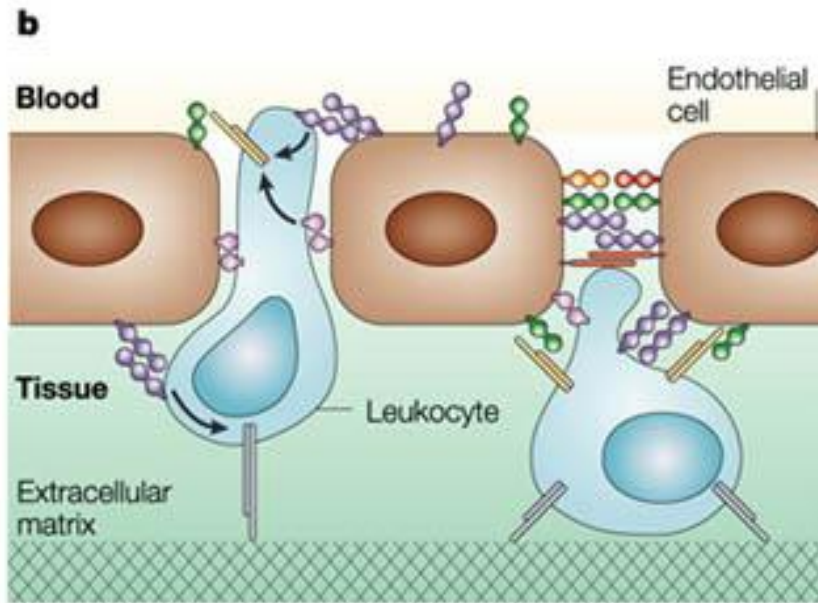
LAD : leukocyte adhesion deficiency

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

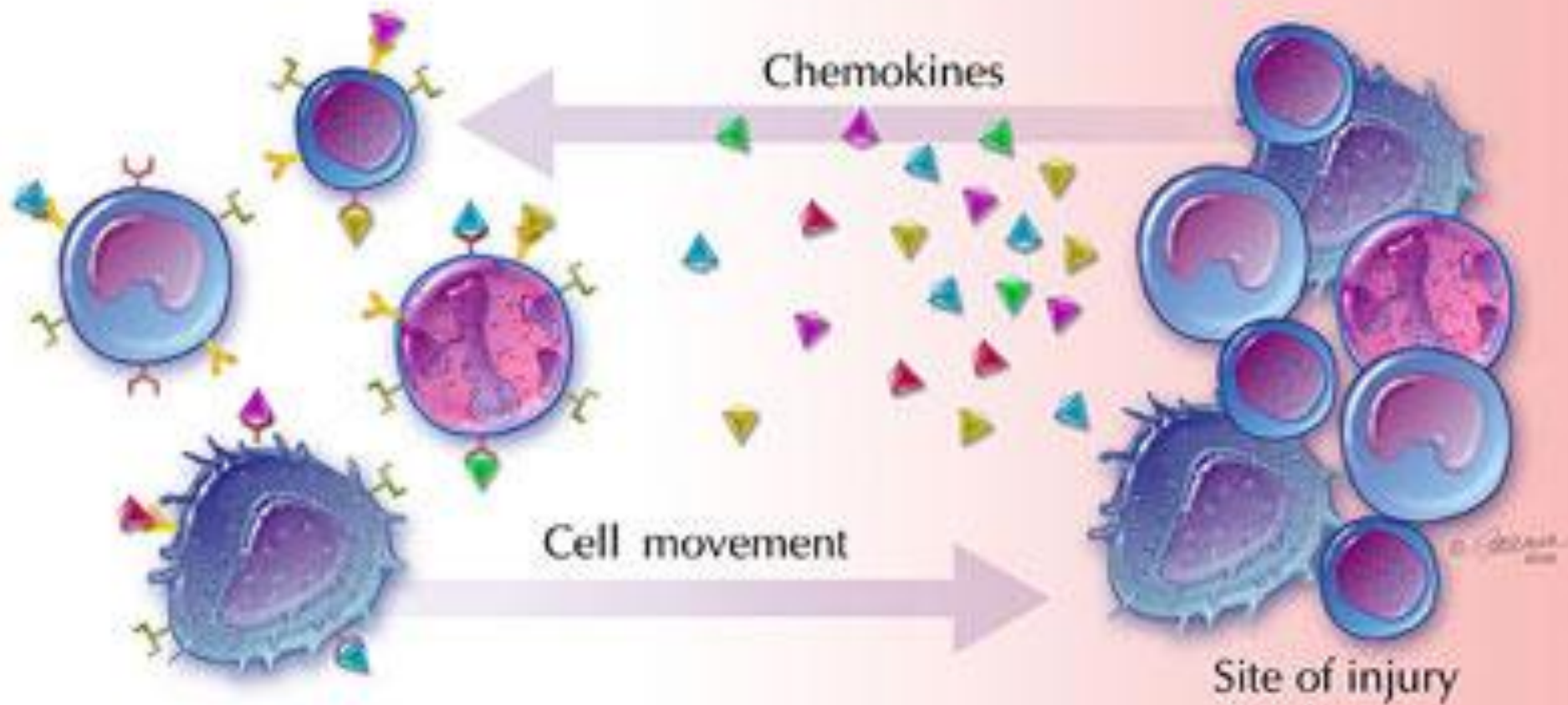


4. Migración de células inflamatorias : diapédesis





Quimiotaxis



FACTORES QUIMIOTÁCTICOS

EXÓGENOS:

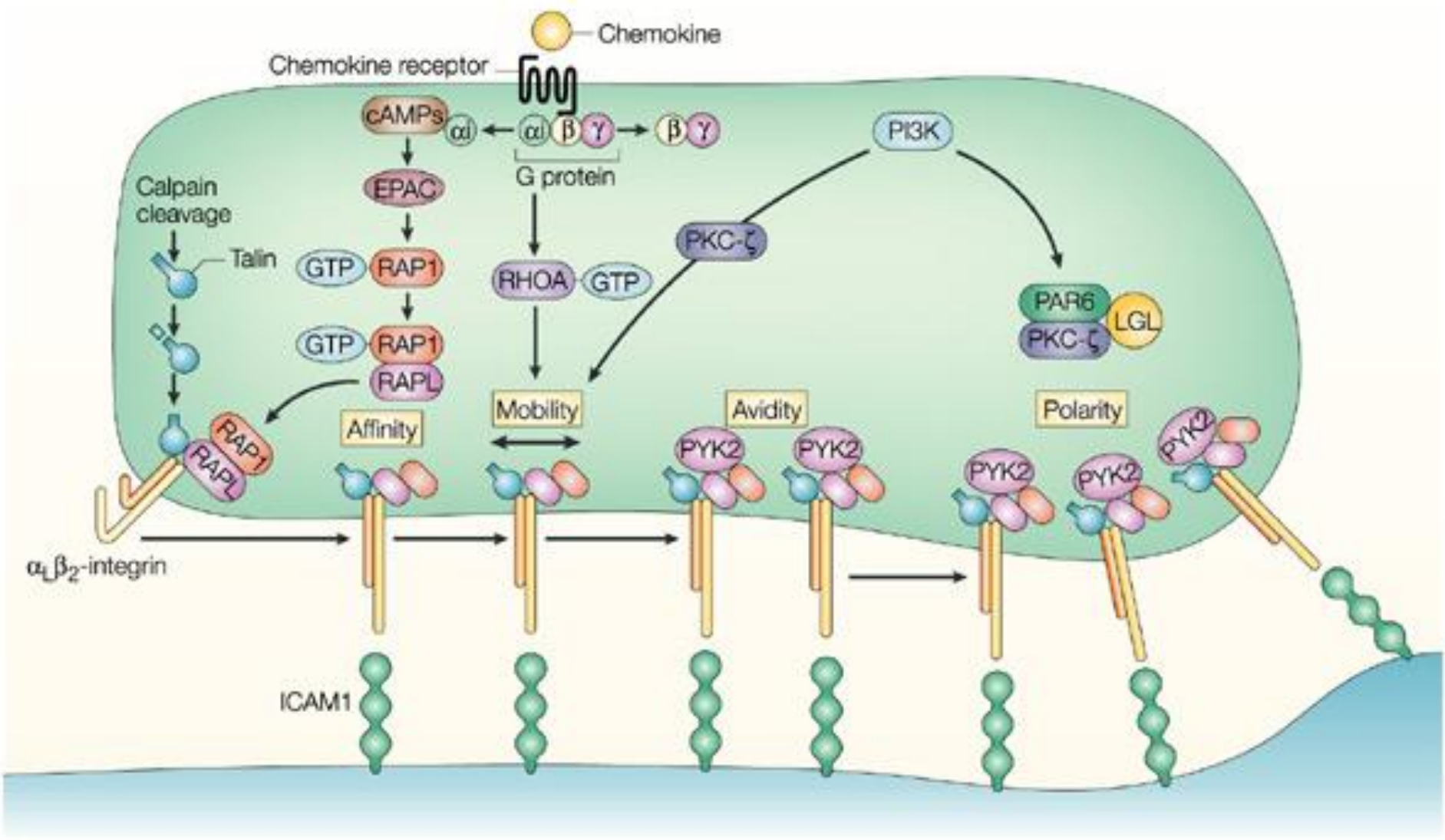
- productos bacterianos: especialmente el aminoácido n-formil metionina

ENDÓGENOS

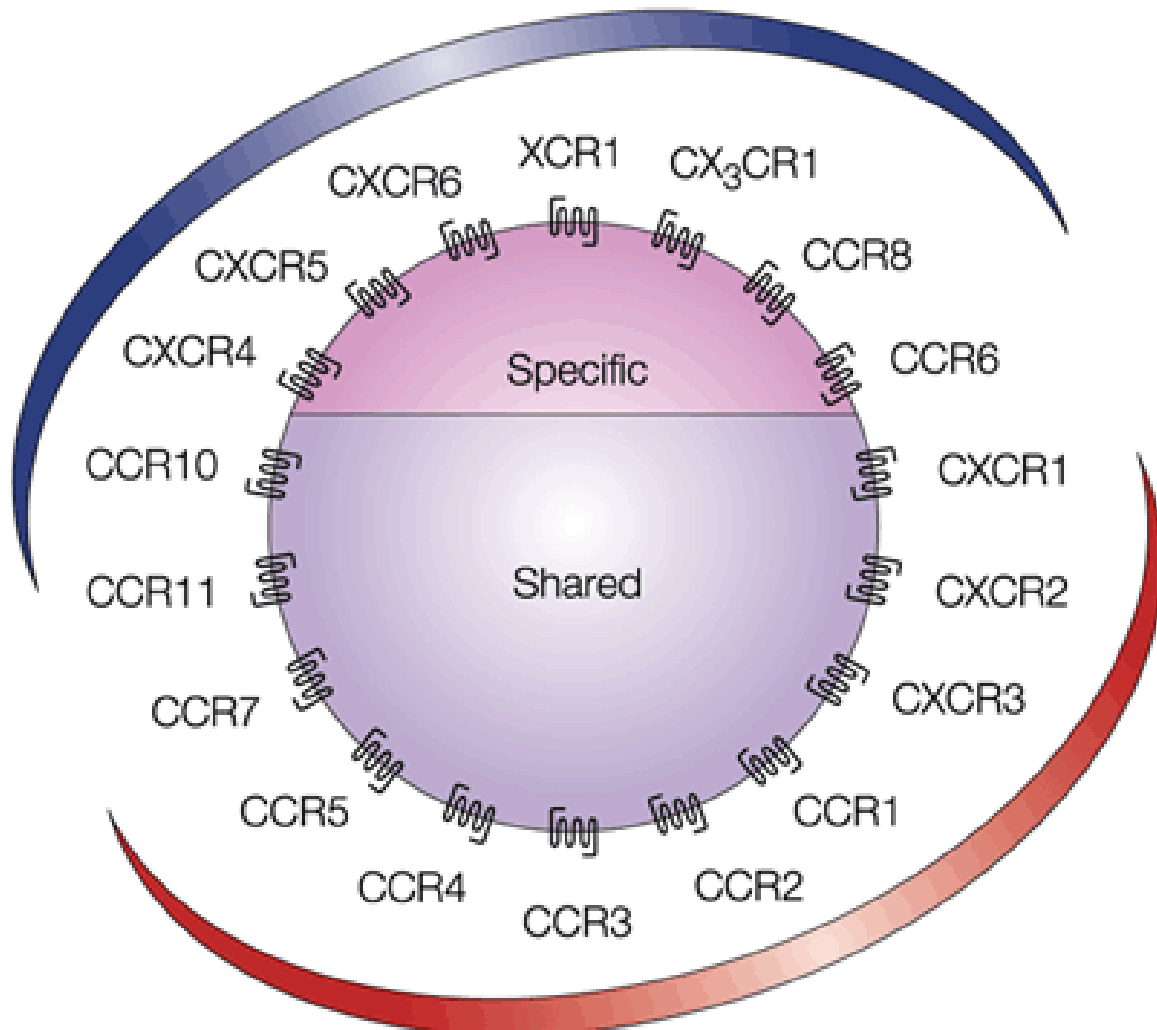
- C5a del sistema complemento
- Leucotrieno B4
- Citoquinas de la familia de las quimioquinas (ver lista)

Chemokines

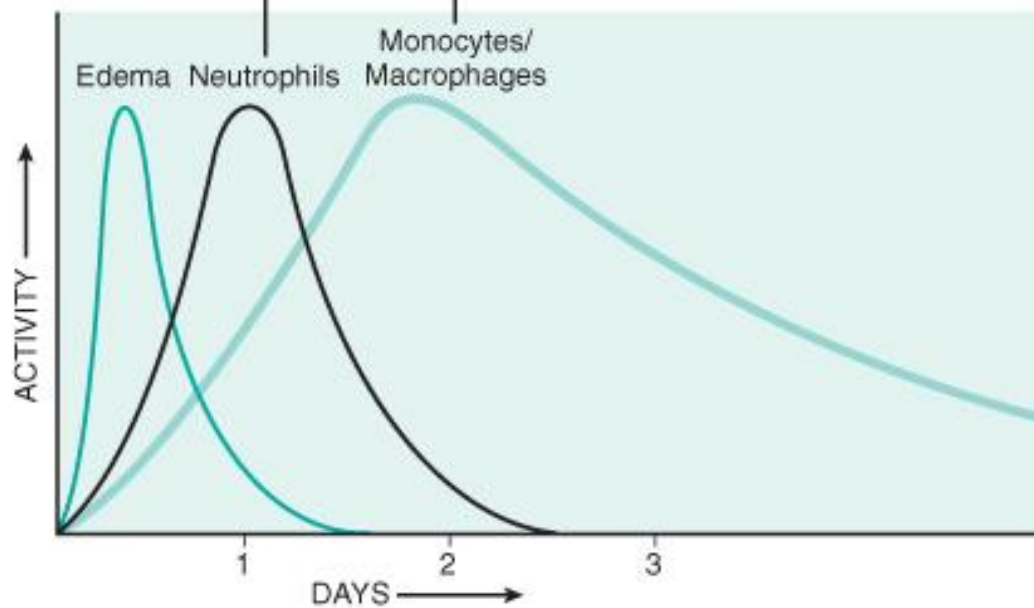
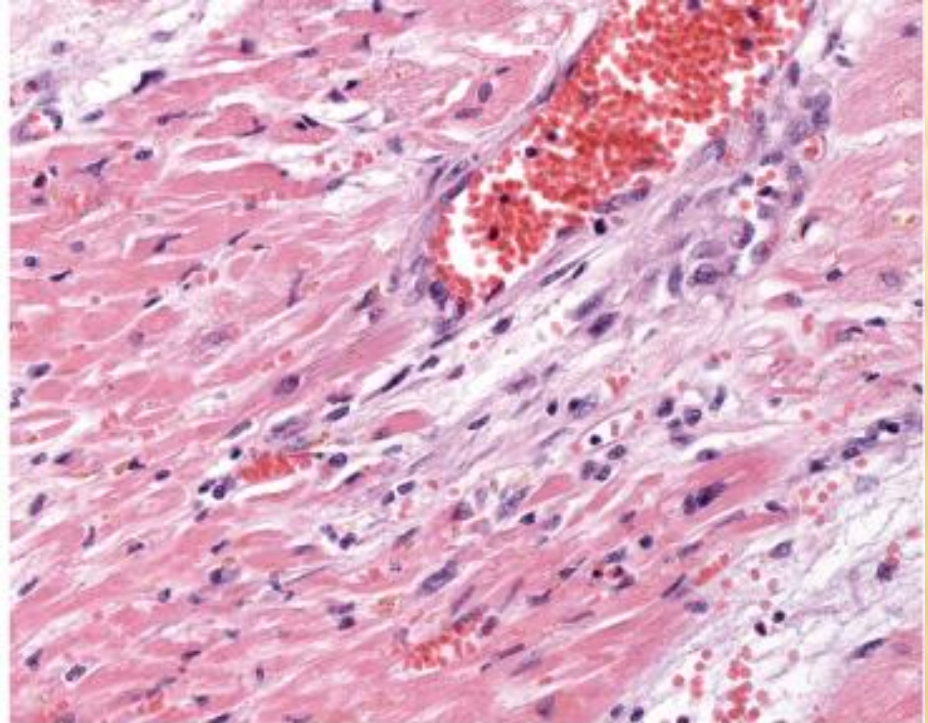
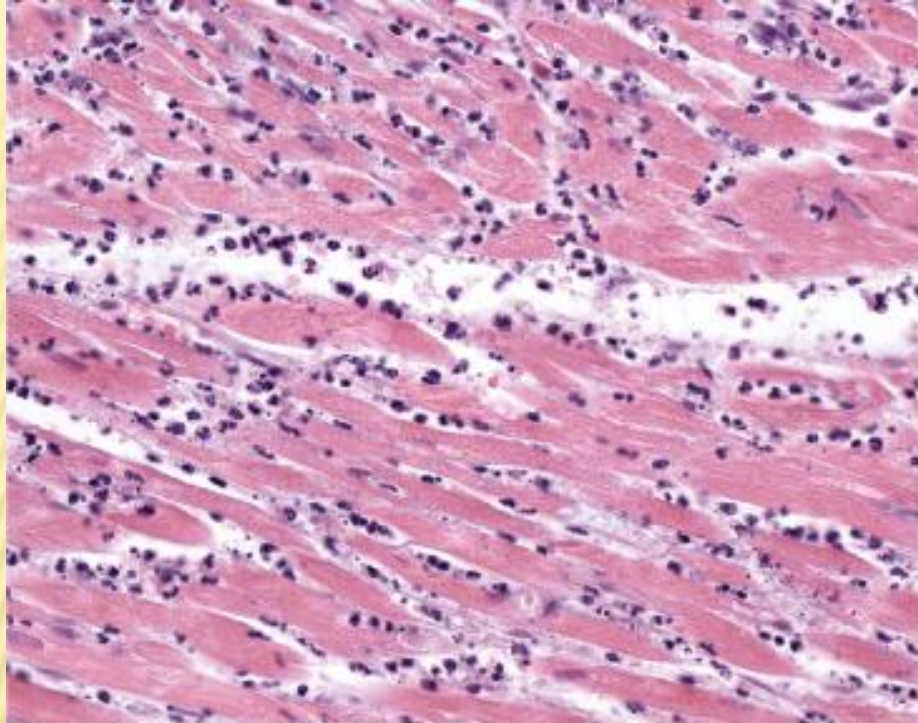
Receptor	Gene Location	High Affinity Ligands	Functional Expression on Cells
CXCR1	2q34-q35	CXCL2,3,5,6,7,8	PMN, mast cells, monocytes, macrophages
CXCR2	2q34-q35	CXCL1,2,3,5,6,7,8	PMN, mast cells, monocytes, macrophages
CXCR3	Xq13	CXCL9,10,11	T-cells (Th1>Th2), B-cells, NK
CXCR4	2pter-qter	CXCL12	most 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	α 4b7+ T-cells, DC, macrophages
CCR10	17q21	CCL27	CLA+ T-cells
CCR11	3p22	CCL2,8,13	
CX ₃ CR1	3p21	CX ₃ CL1	PMN, monocytes, NK, T-cells
XCR1	3p21	XCL1,XCL2	T-cells



Constitutive: Basal trafficking/homing

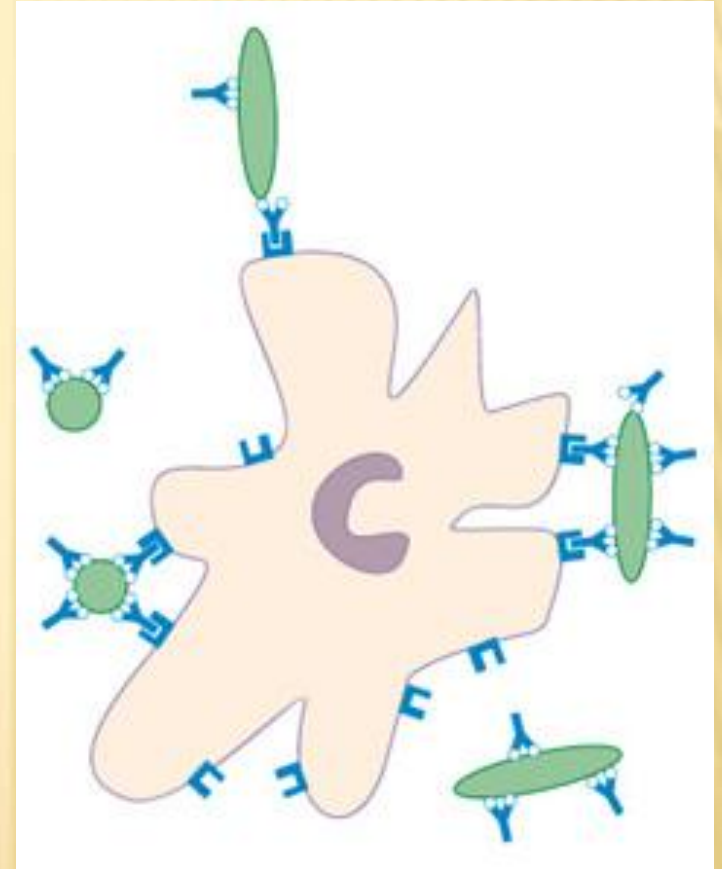


Inducible: Inflammatory

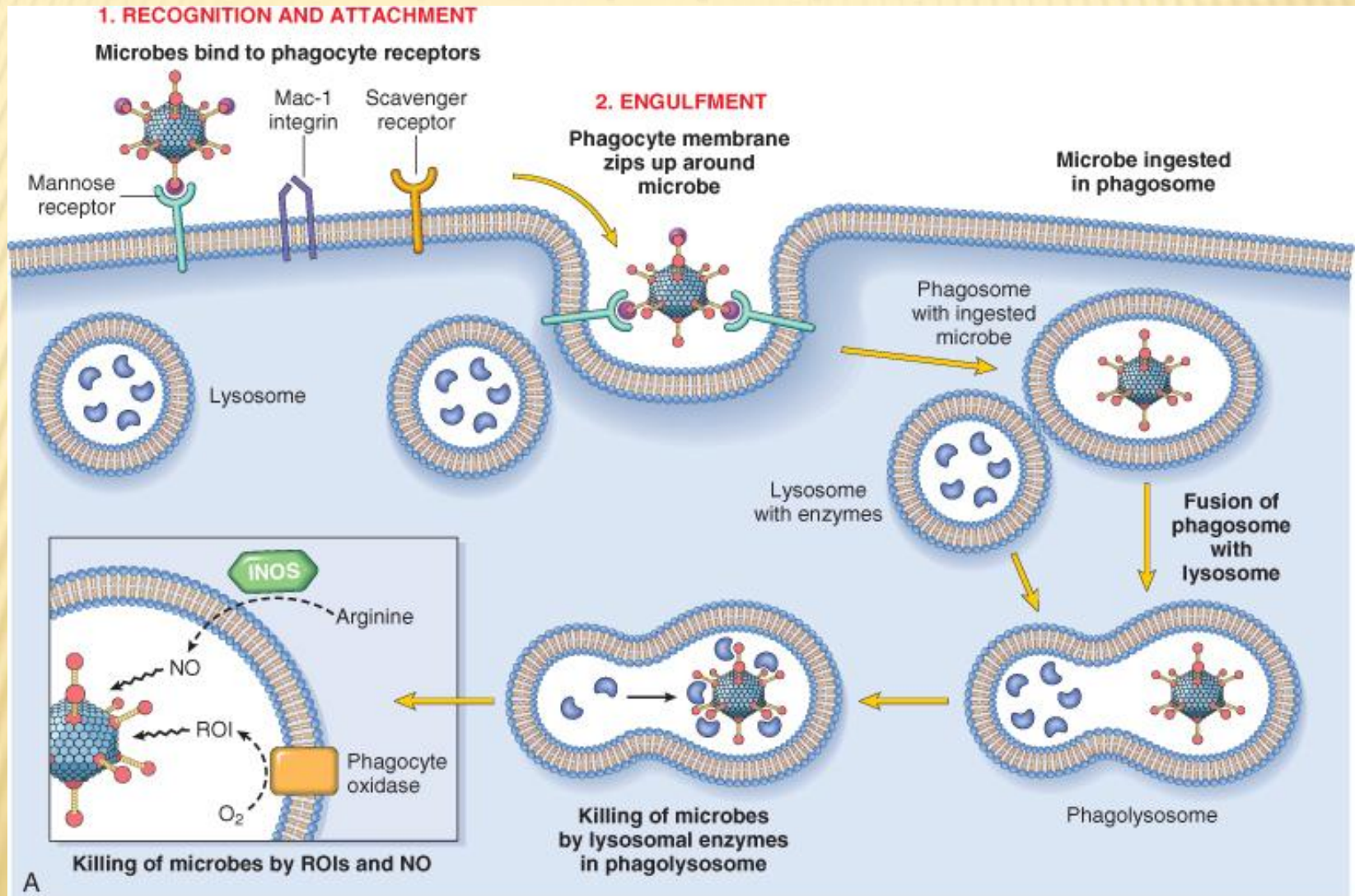


Opsonización

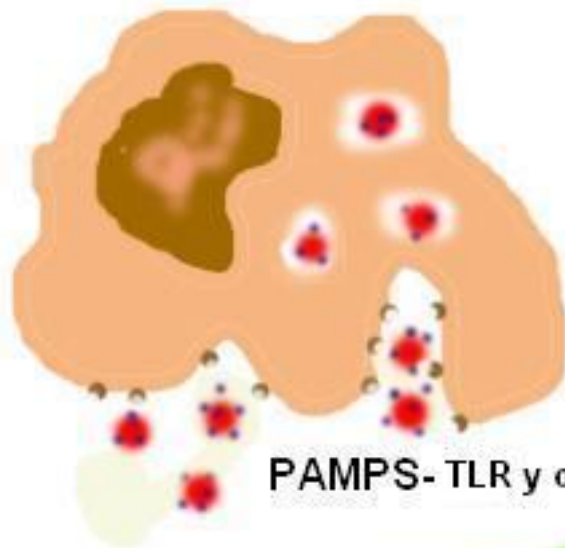
- ✘ La bacteria es cubierta por opsoninas : Pamps, C_{3b} , Ig y proteínas de fase aguda
- ✘ El fagocito reconoce a la opsonina mediante un receptor de membrana
- ✘ Al contactar receptor y opsonina se facilita la ingestión de la bacteria y se inicia la acción bactericida del fagocito



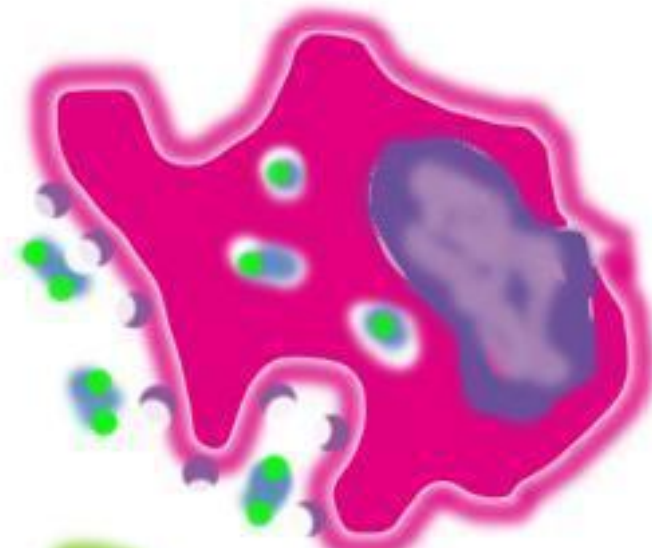
Reconocimiento en fagocitosis



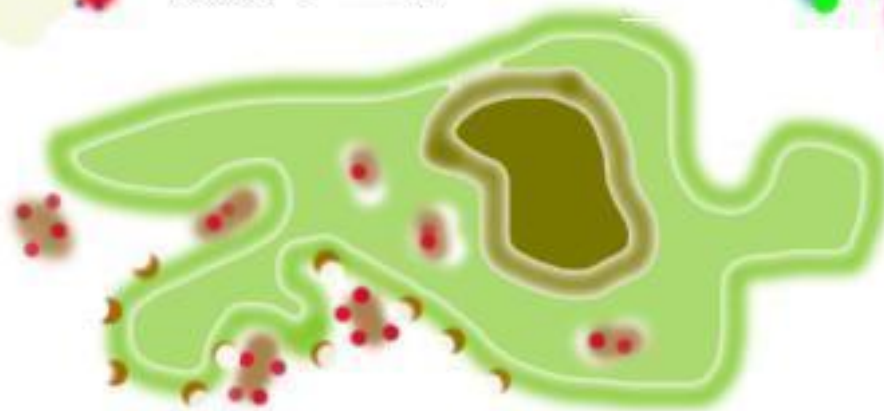
Reconocimiento de partículas a fagocitar



PAMPS- TLR y otras

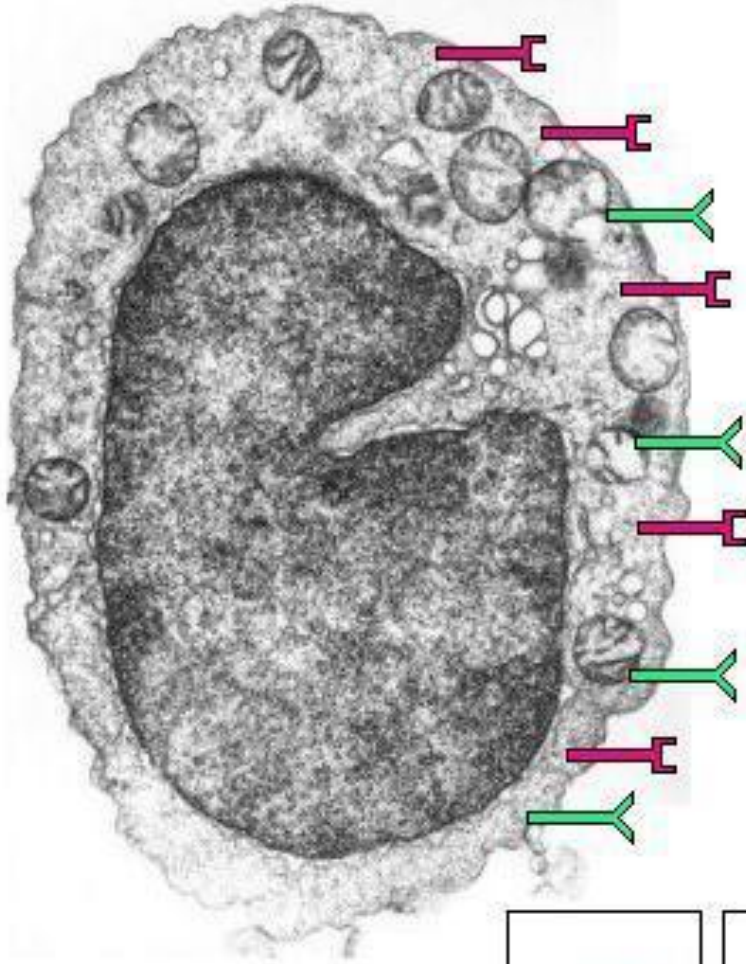


Ing Fc-

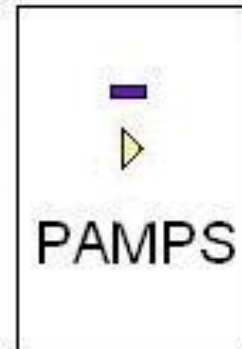
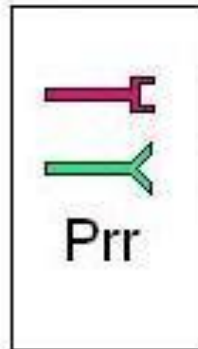
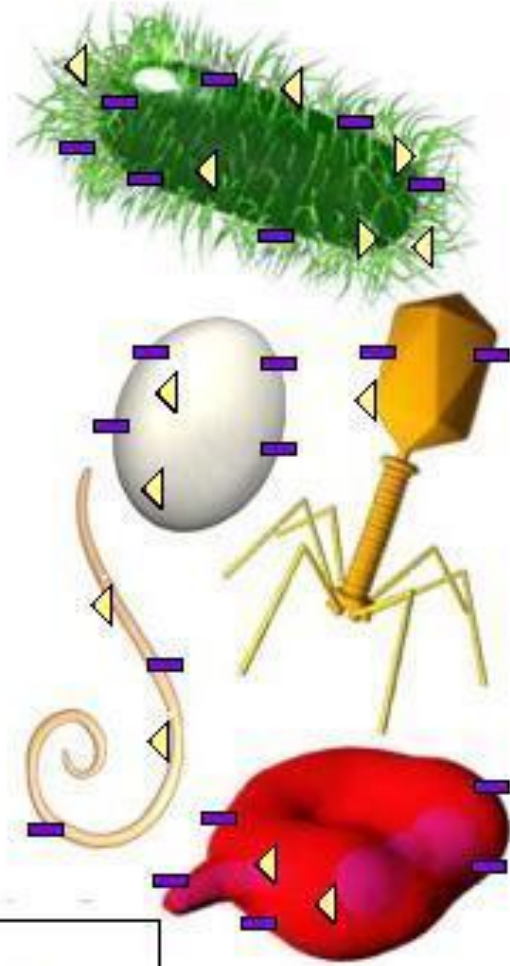


C3b.

Célula del huésped



Diversos Patógenos



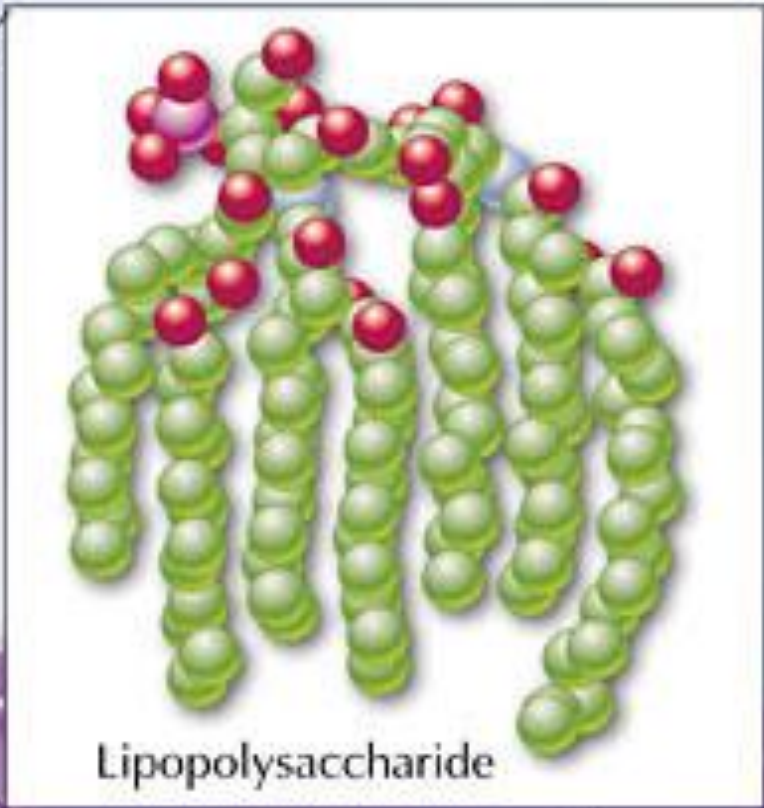
Gram-negative
bacteria



Toll-like
receptor



Cell
membrane



© Artisan
2005



Nucleus

Cytoplasm



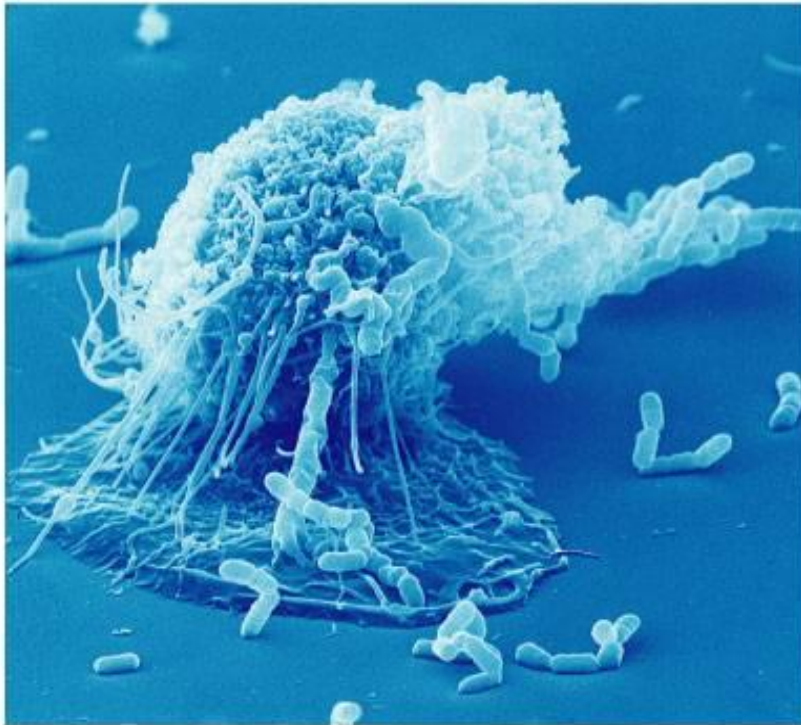
Receptores TLR en inflamación

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

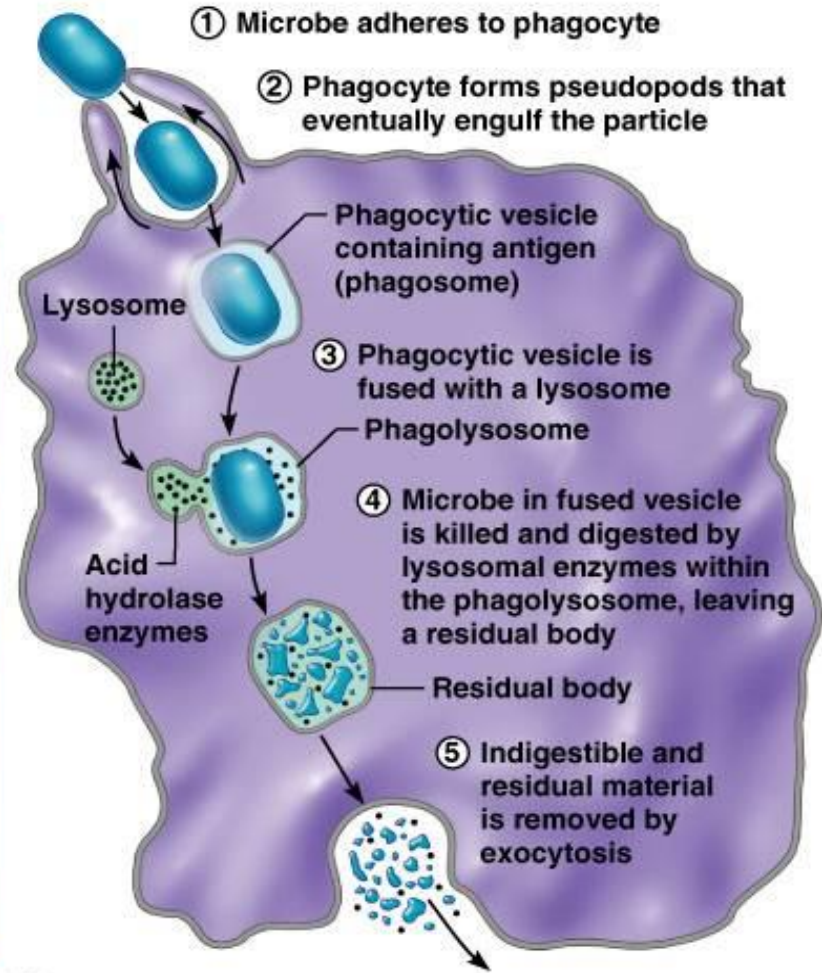
Receptores TLR en inflamación

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

Fagocitosis

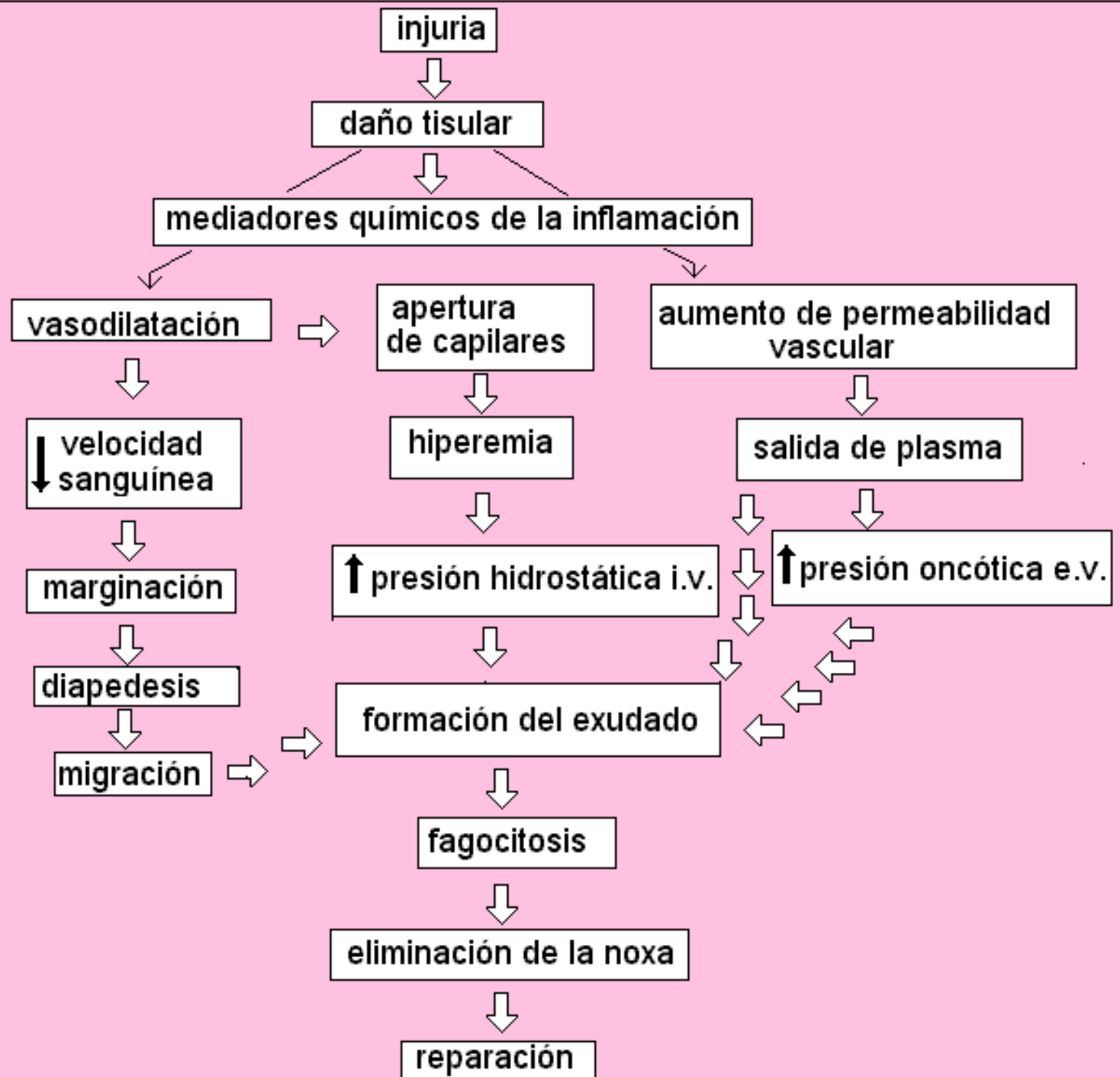


(a)



(b)

En Re- su- men



DOS ESTRATEGIAS EN LA DEFENSA FRENTE A AGENTES NJURIANTES

✘ Matar y eliminar

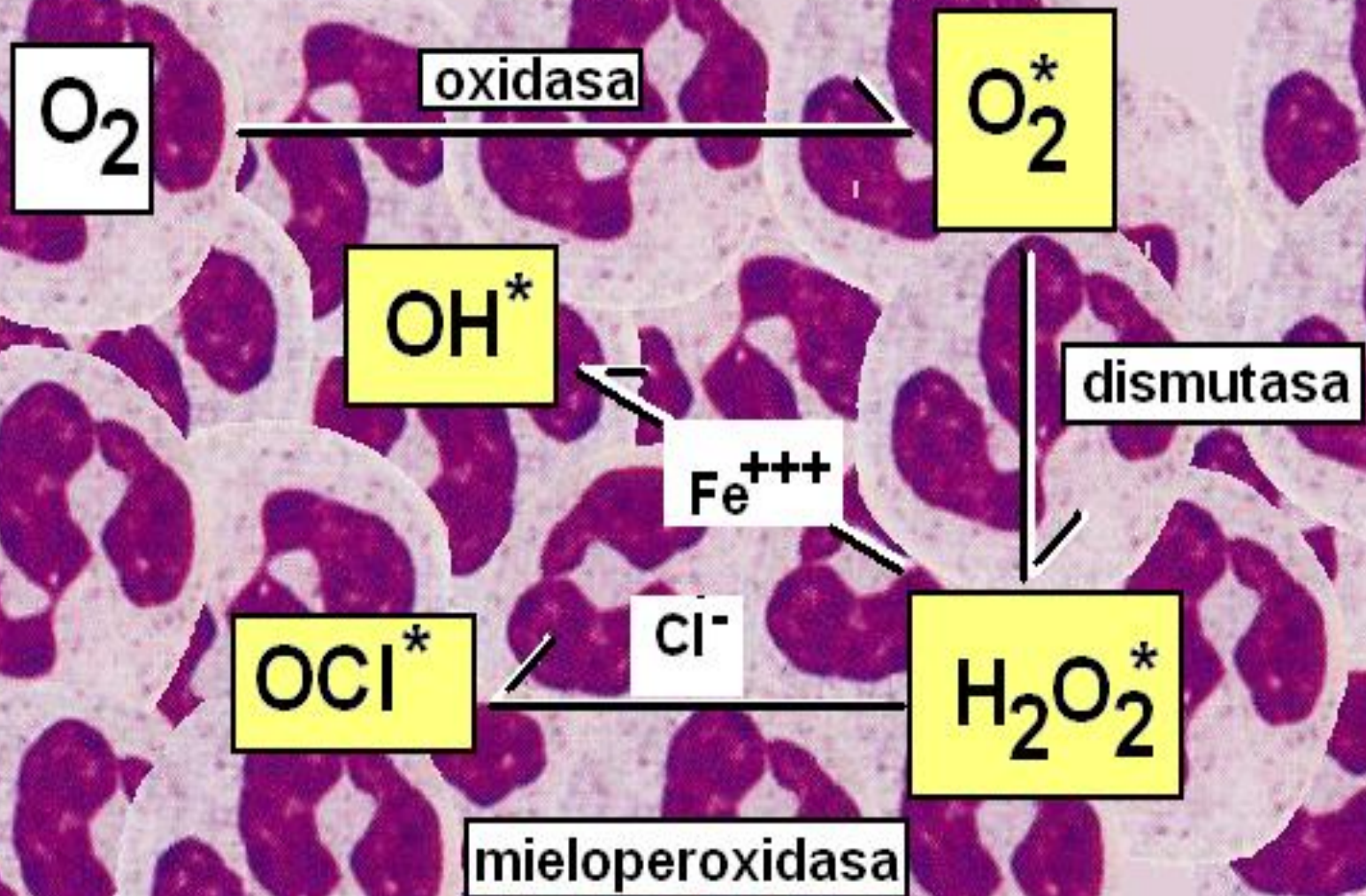


✘ Aislar



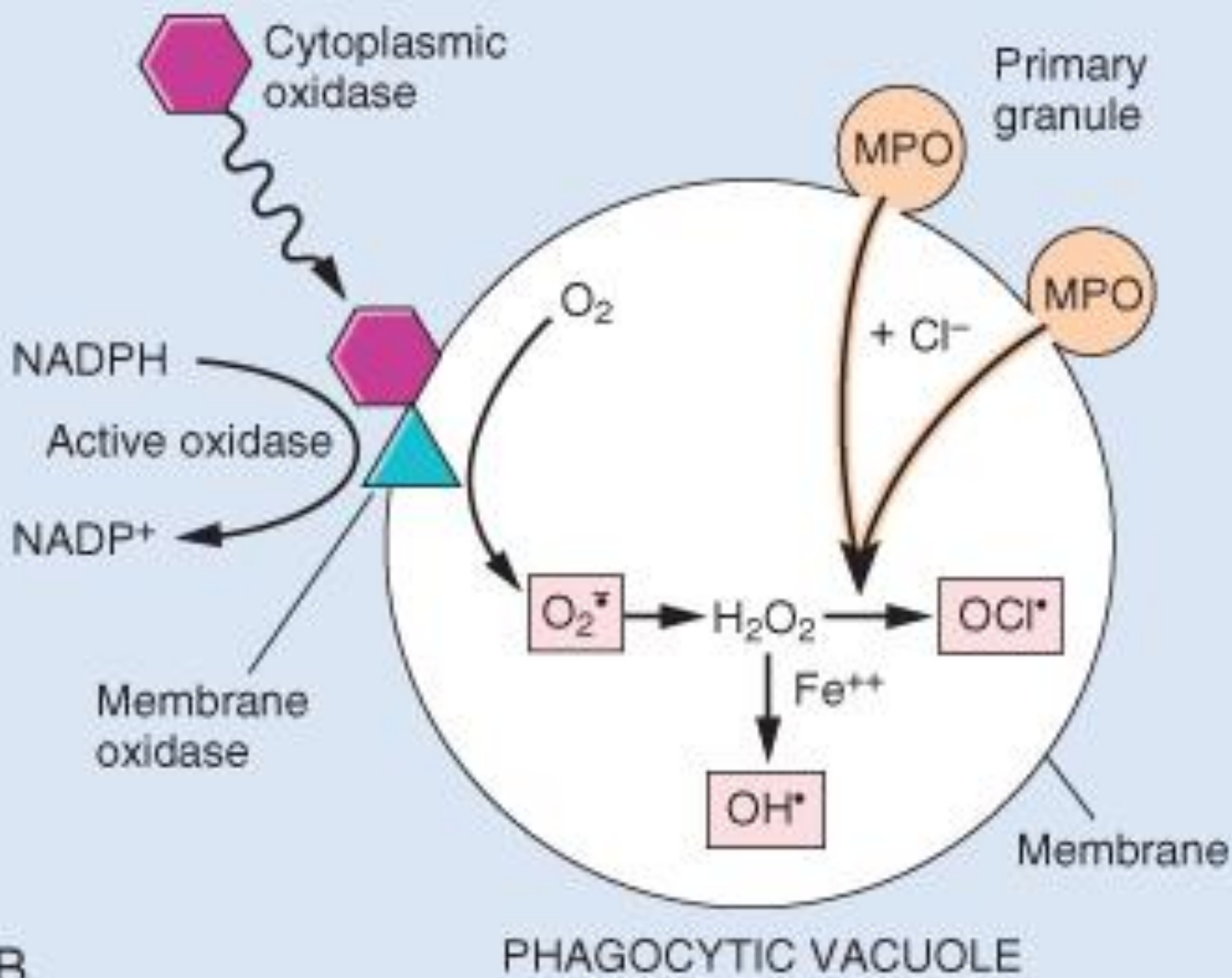
MATAR

Generación de radicales libres

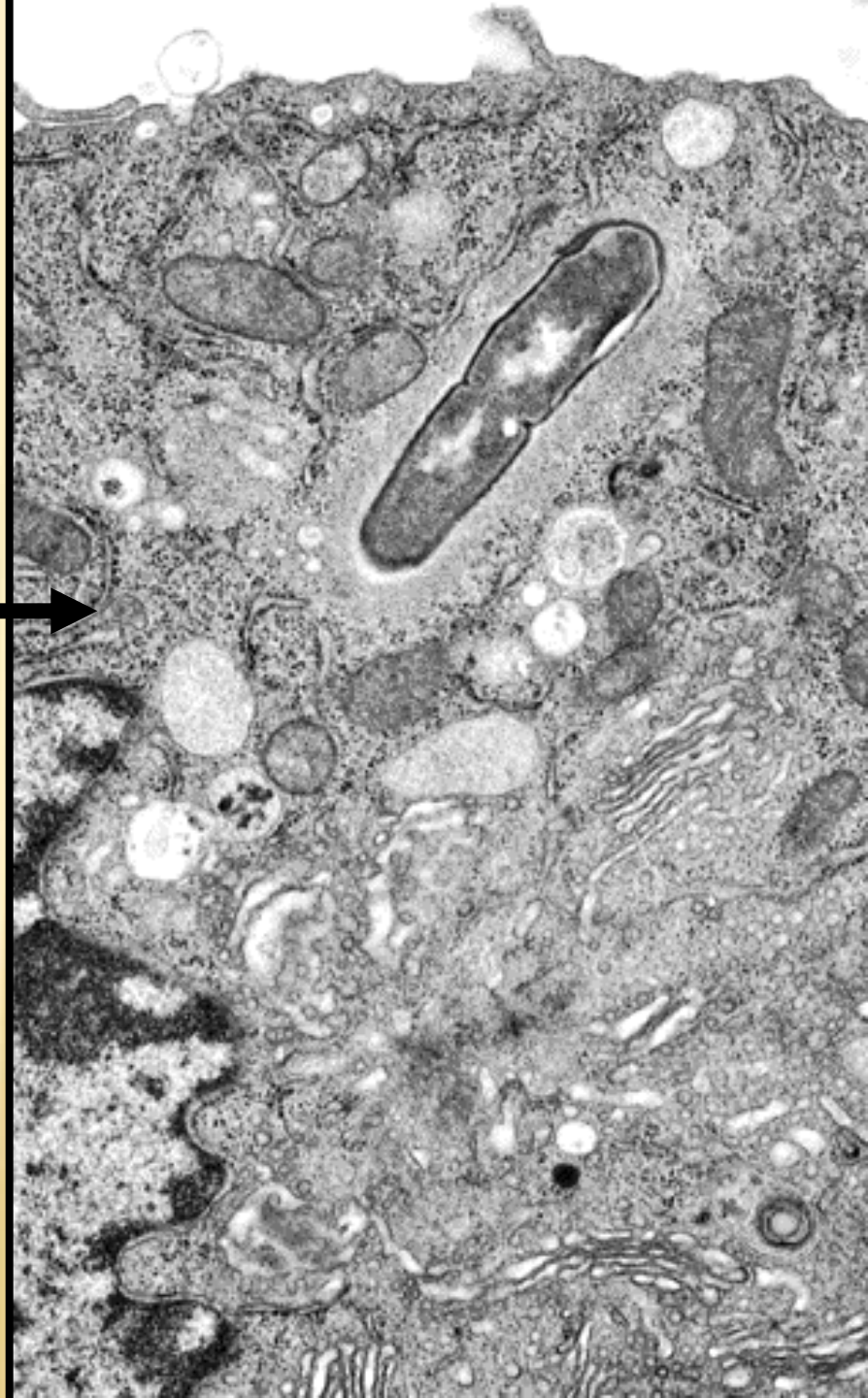


MECANISMOS BACTERICIDAS OXIGENO DEPENDIENTES

CYTOPLASM

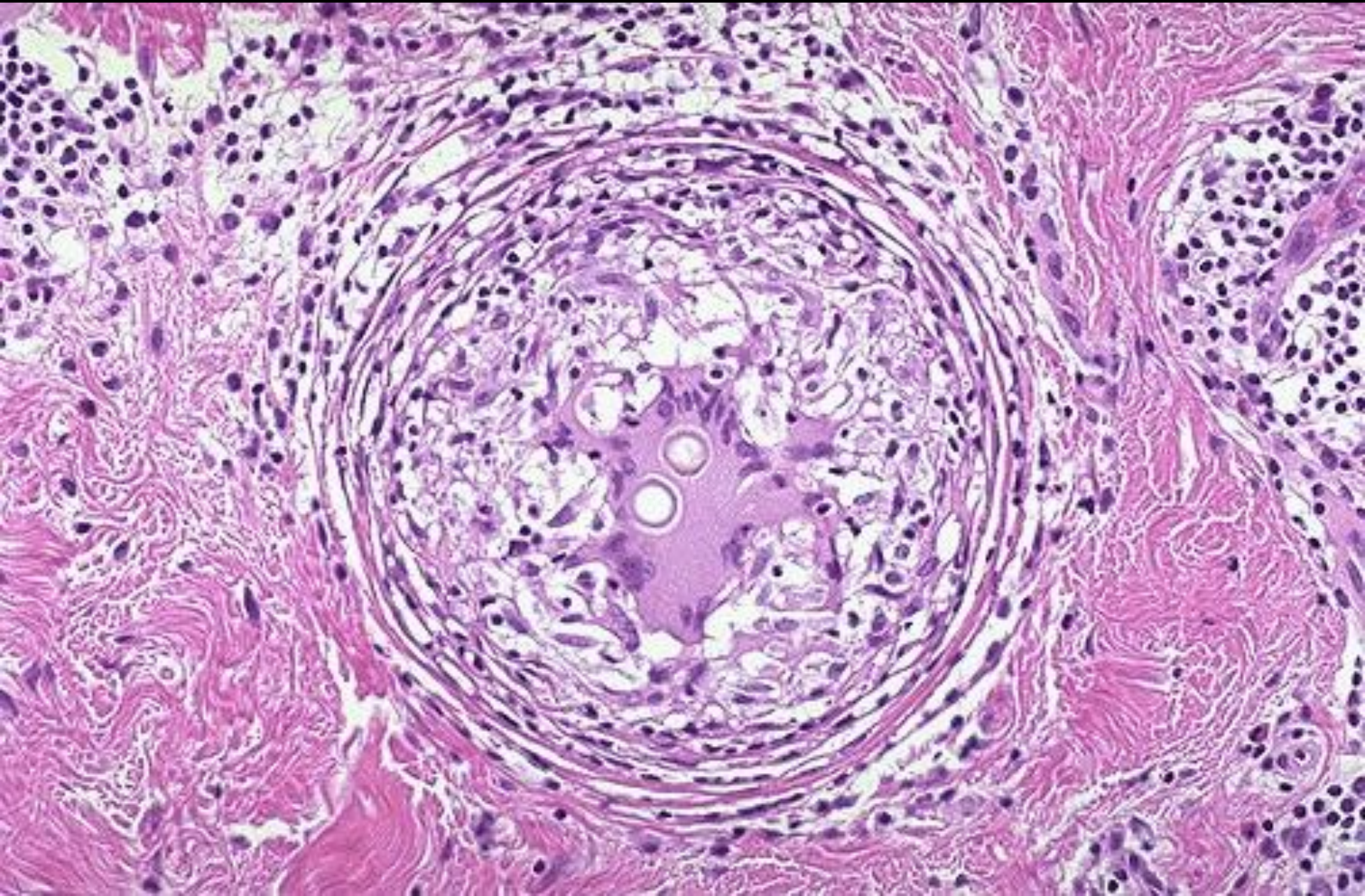


B



AISLAR

Formación de granulomas

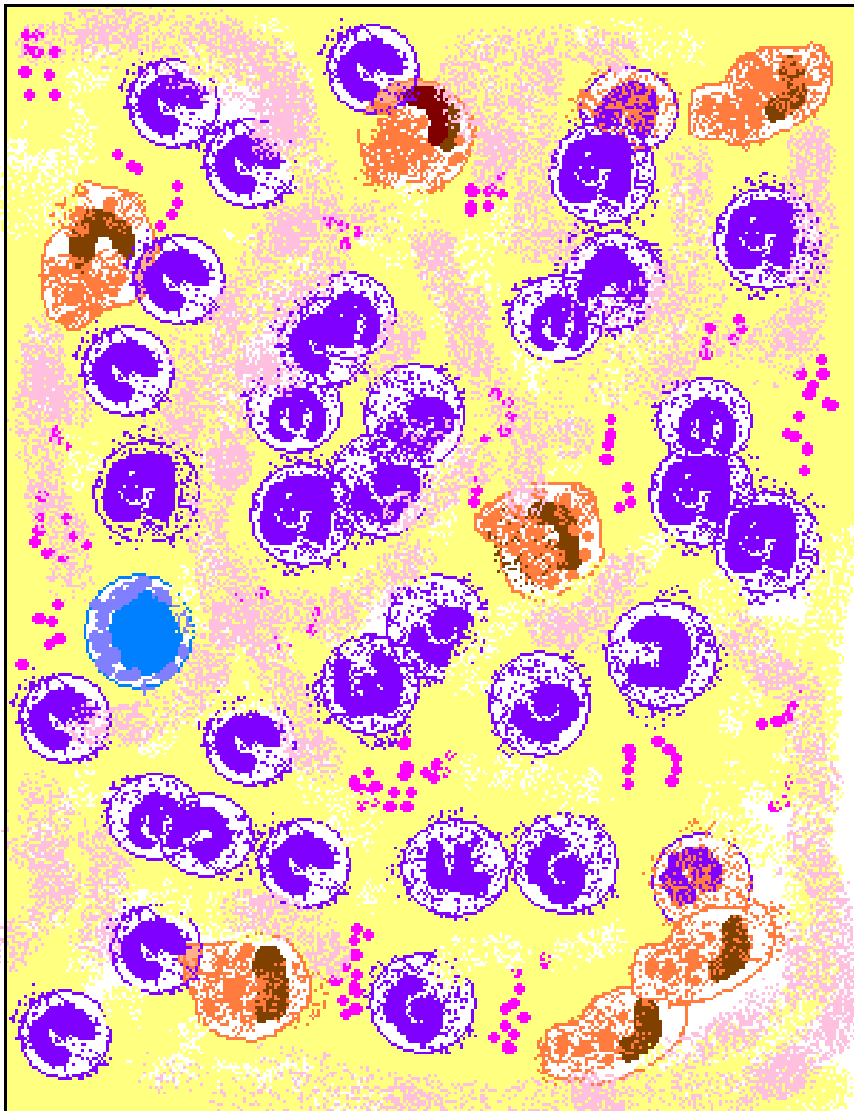




Robert Koch 1882

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

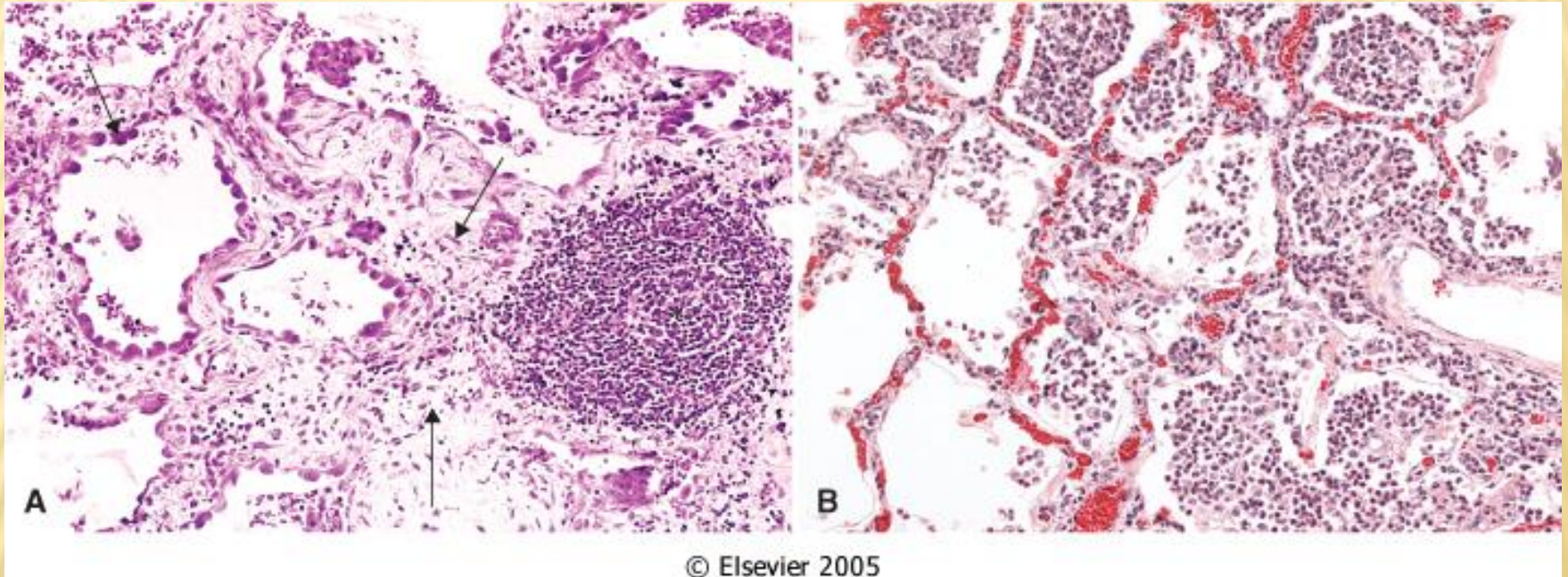
FUNCIONES DEL EXUDADO INFLAMATORIO

- ✘ 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

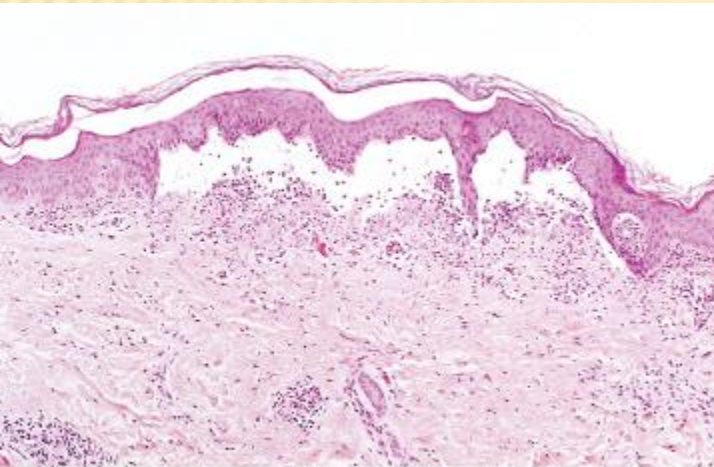
granulomatosa

no granulomatosa

- perivascular

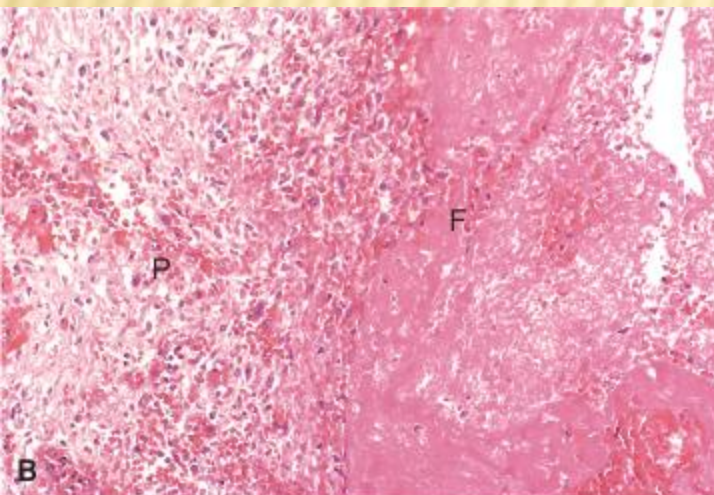
- difusa

Exudativa



© Elsevier 2005

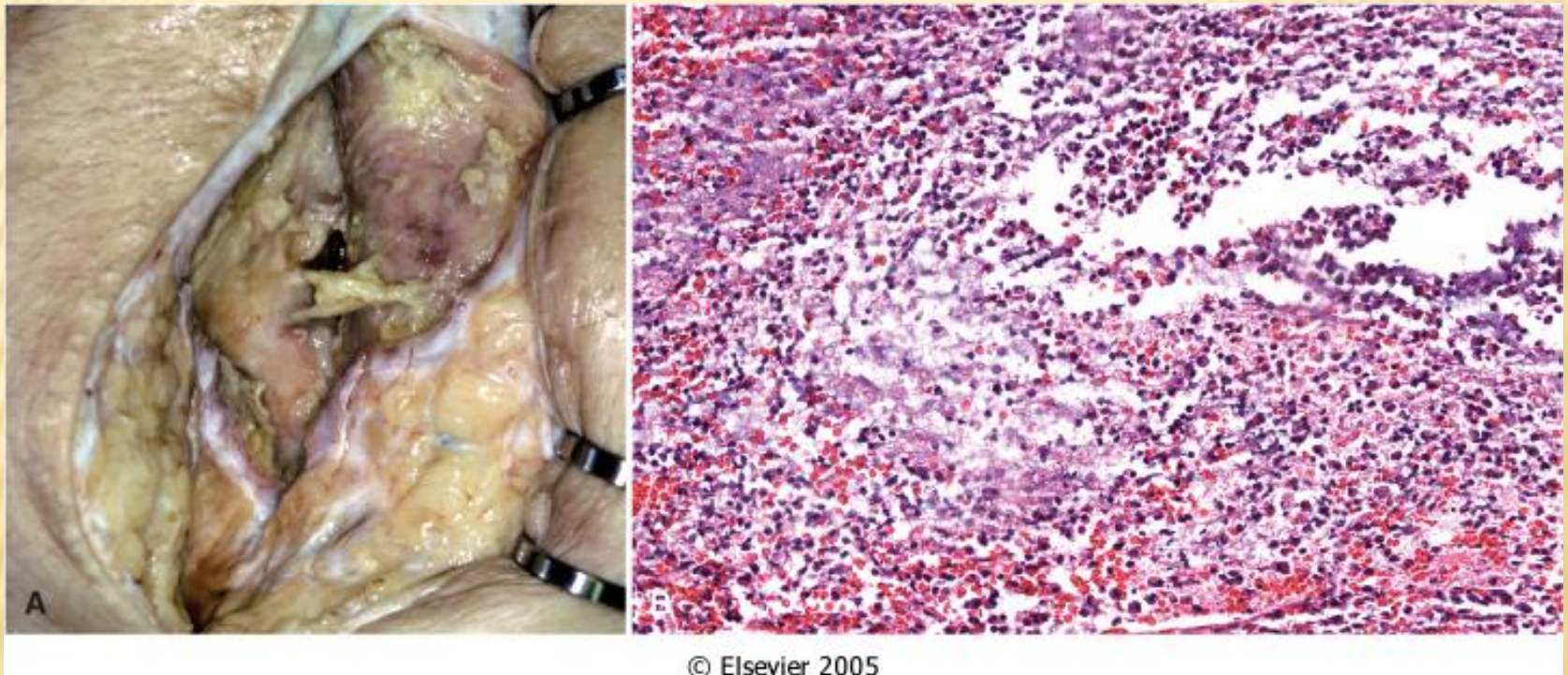
INFLAMACIÓN SEROSA: AMPOLLA EN LA PIEL



© Elsevier 2005

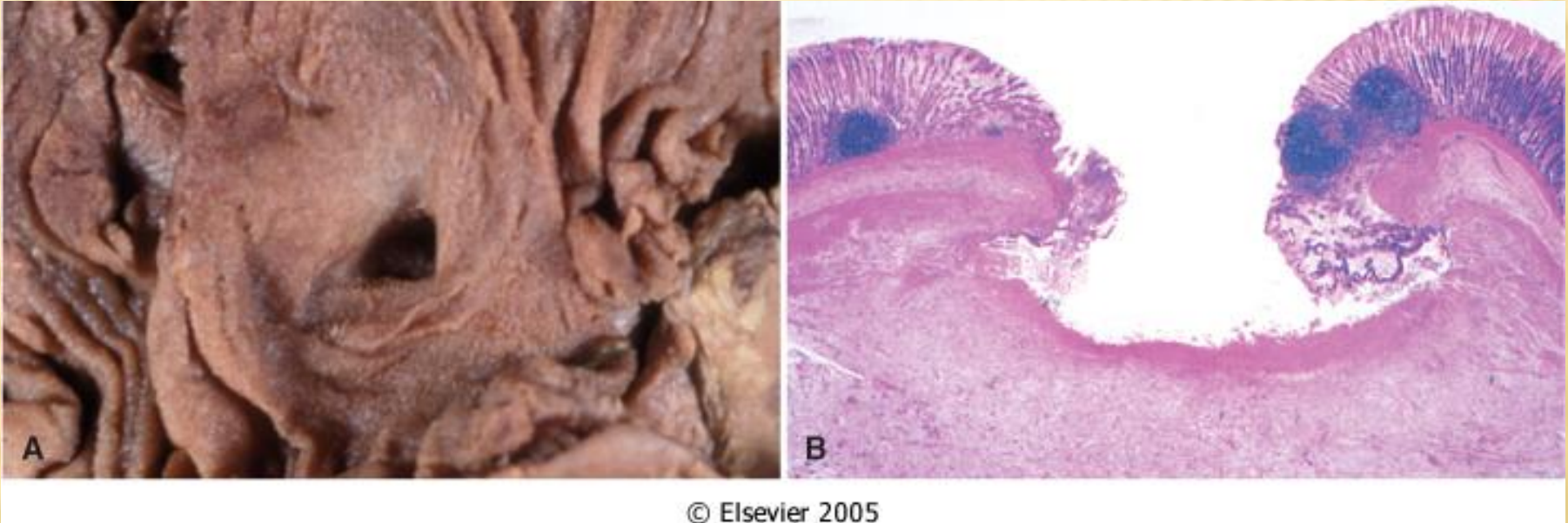
Inflamación fibrinosa: depósito de fibrina en el pericardio

Inflamacion exudativa purulenta



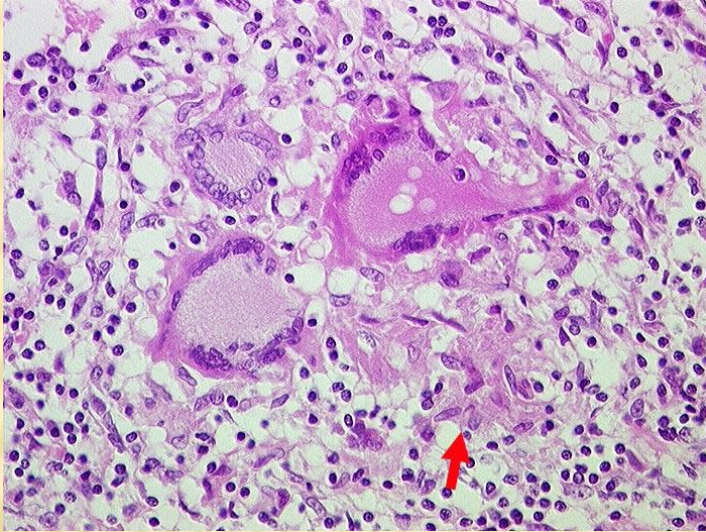
A absceso bacteriano subcutáneo con colecciones de pus B. el absceso contiene neutrófilos, exudado liquido y restos celulares

Acompañando a una ulcera

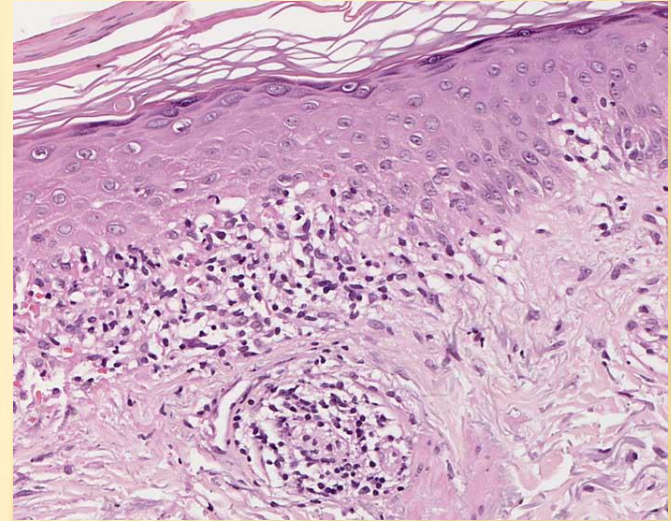


A. Ulcera duodenal crónica B. Corte histológico de la ulcera que muestra inflamación en la base de la lesión

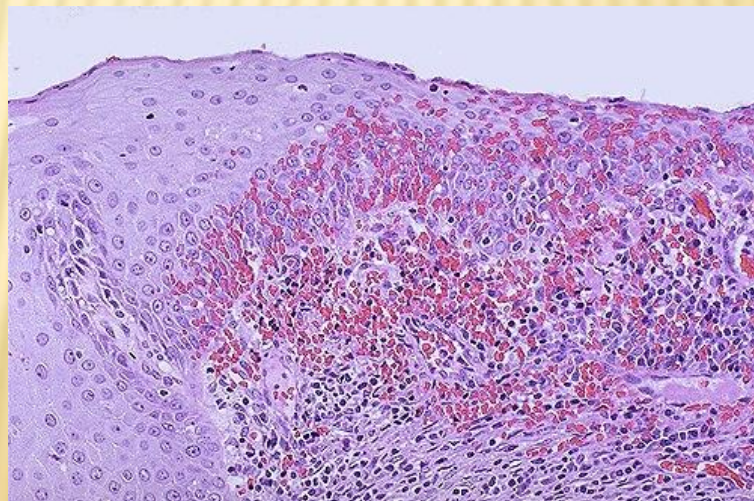
INFLAMACION PRODUCTIVA



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

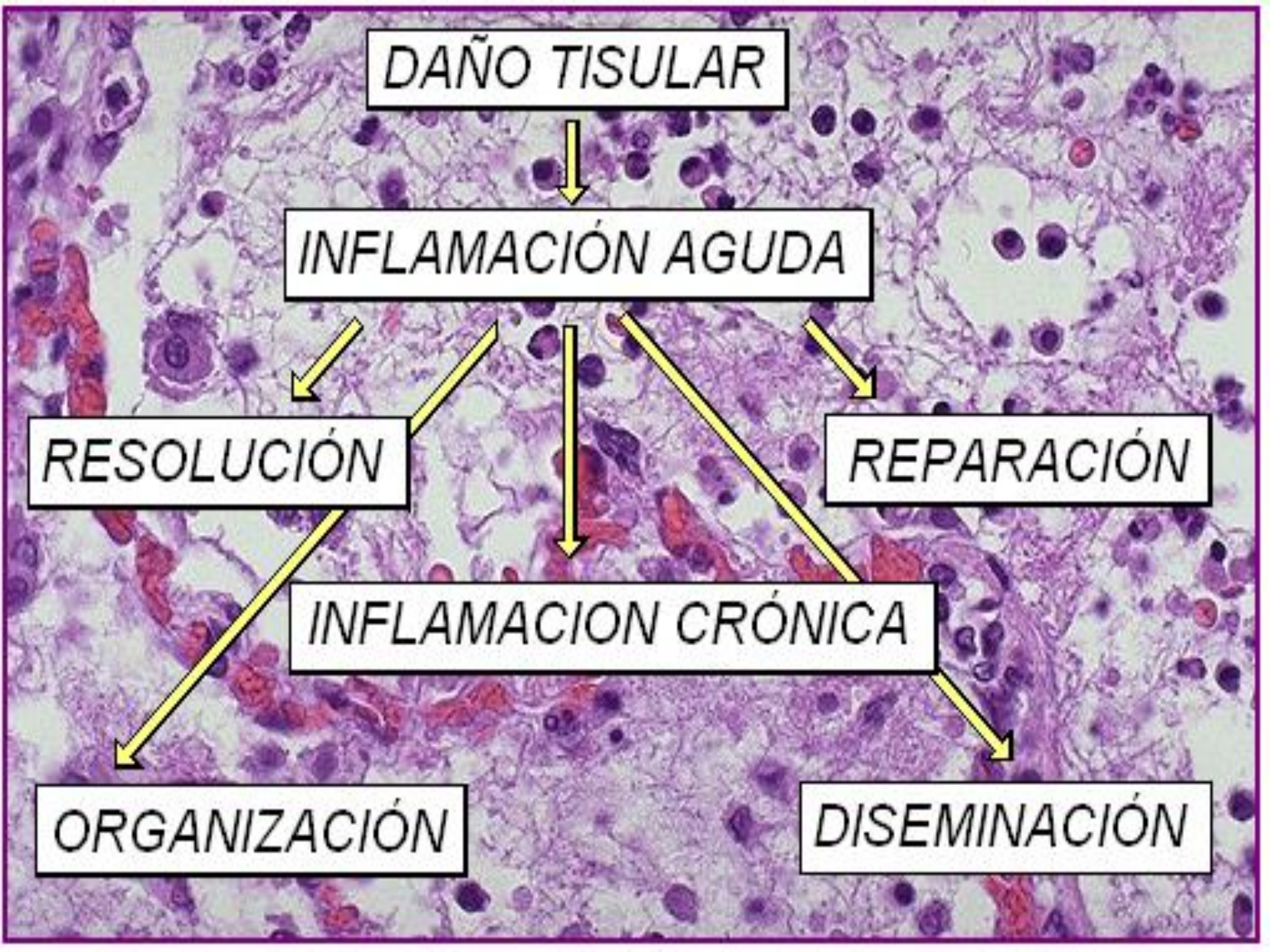
RESOLUCIÓN

REPARACIÓN

INFLAMACION CRÓNICA

ORGANIZACIÓN

DISEMINACIÓN



Lepus sylvaticus

AM



LEPUS sylvaticus
Rabbit

Chapman