



- I. EL SISTEMA INMUNE. LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL ORGANISMO
- II. LA INMUNIDAD INESPECÍFICA, INNATA Ó NATURAL
- 1. MECANISMOS INESPECÍFICOS
 - 1.1 LAS BARRERAS ANATÓMICAS Ó EXTERNAS, FÍSICAS, QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS
 - 1.2 CÉLULAS SANGUÍNEAS (MEC INESPECÍFICOS CELULARES)
 - 1.2.1 FAGOCITOS
 - 1.2.2 CÉLULAS NK (*Natural Killer* ó *Asesinas naturales*)
 - 1.2.3 OTRAS CÉLULAS: BASÓFILO-MASTOCITO, EOSINÓFILO
 - 1.3 PROTEÍNAS DEFENSIVAS (MEC. INESPECÍFICOS MOLECULARES)
 - 1.3.1 EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO
 - 1.3.2 EL INTERFERÓN
- 2. LA RESPUESTA INFLAMATORIA
 - 2.1 ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA
 - 2.2 MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN
 - 2.3 MECANISMO DE LA INFLAMACIÓN

- III. LA INMUNIDAD ESPECÍFICA Ó ADQUIRIDA
 - 1. LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL
 - 2. LA RESPUESTA INMUN CELULAR
 - 3. LA INMUNIZACIÓN
 - 4. LA INMUNORREGULACIÓN
 - 5. ANATOMÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO
 - 5.1 ÓRGANOS LINFÓIDES PRIMARIOS Ó CENTRALES
 - 5.2 ÓRGANOS LINFÓIDES SECUNDARIOS Ó PERIFÉRICOS
- IV. PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO
 - 1. INMUNODEFICIENCIAS
 - 2. HIPERSENSIBILIDAD
 - 3. AUTOINMUNIDAD
 - 4. NEOPLASIAS

I. EL SISTEMA INMUNE. LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL ORGANISMO.

En un sentido amplio, **el sistema inmune** (inmune significa «estar libre de carga») comprende un **conjunto de mecanismos inespecíficos y específicos** que tienden a **mantener la integridad estructural y funcional del individuo**, sobre todo **frente a la agresión de microorganismos patógenos** y a la transformación neoplásica de células propias

El sistema inmune también responde ante muchas otras agresiones y causas de enfermedad, como la **isquemia**, los **factores medioambientales**, **traumatismos**, etc.



- II. LA INMUNIDAD INESPECÍFICA, INNATA Ó NATURAL**
- La inmunidad inespecífica, innata ó natural también considerada respuesta inmune inespecífica, se caracteriza por ser:
 - **Esteriotipada e Independiente de la naturaleza del agente «agresor» ó Antígeno-inespecífica**
 - **Independiente de la existencia de contactos previos**
 - **Es inmediata**
 - **No tiene “memoria” inmunológica**

LA INMUNIDAD INESPECÍFICA, INNATA Ó NATURAL

Estereotipada e Independiente de la naturaleza del agente «agresor» ó Antígeno-inespecífica

- Actúa siempre de la misma forma y es igual sea cuál sea el agente. La célula o molécula actúa igual frente a los diferentes agentes extraños,
 - por ej. la piel protege ó un leucocito polinuclear actúa fagocitando, siempre por el mismo mecanismo frente a una bacteria u otra diferente.
- Se diferencian de los mecanismos inmunológicos en **que no reconocen exactamente el microorganismo agresor, sino el «grupo» al que pertenece**. En la nomenclatura anglosajona este hecho se denomina «**reconocimiento de patrones**»,
- Los patrones son **estructuras moleculares microbianas compartidas por gran número de microorganismos, comunes en muchos patógenos, conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)**,
 - por ej. un patrón sería el de moléculas que se presentan en la superficie de microorganismos tipo **residuos de manosa** que hay en la superficie de muchas bacterias y hongos.

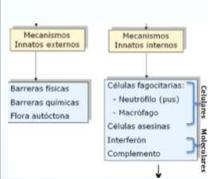


LA INMUNIDAD INESPECÍFICA, INNATA Ó NATURAL

- Independiente de la existencia de contactos previos con el agente agresor. Los mecanismos **actúan desde el primer contacto con el agente**, por eso se denomina **innata ó natural**, no necesita un contacto previo con el agente para ser eficaz.
- Es inmediata, **no tiene latencia**.
- No tiene “memoria” inmunológica. **No guarda recuerdo del agente agresor, no se incrementa tras exposiciones repetidas al mismo agente**.

1. MECANISMOS INESPECÍFICOS

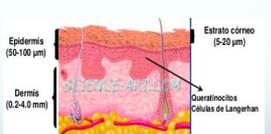
- En la inmunidad innata intervienen los mecanismos que representan **la primera línea de defensa frente a los agentes extraños (antígenos) y agresiones**. Se incluyen:
 - MEC EXT.: las **barreras anatómicas ó externas de la piel, las mucosas y sus secreciones**
 - MEC INT.: así como **mecanismos internos** con tres formas de actuación:
 - Fagocitosis**, mecanismos defensivo llevado a cabo por los fagocitos ó Sistema fagocítico: los neutrófilos y los Monocitos-macrófagos ó células del sistema mononuclear fagocítico(SMF)
 - Citotoxicidad mediada por células natural killer (NK) ó células linfoides «asesinas» naturales.**
 - Moléculas ó Proteínas defensivas: Complemento e Interferón**
 - Inflamación: Respuesta conjunta de los mecanismos de defensa inespecíficos que consiste en una serie de alteraciones que tienen lugar en el tejido agredido con FENÓMENOS TISULARES LOCALES**, a las que acompañan fenómenos sistémicos conocidos de forma genérica como **REACCIÓN DE FASE AGUDA**. En la inflamación intervienen, especialmente, **EL ENDOTELIO VASCULAR, LOS LEUCOCITOS Y UNA SERIE DE MEDIADORES QUÍMICOS.**



1.1 LAS BARRERAS ANATÓMICAS Ó EXTERNAS, FÍSICAS, QUÍMICAS, BIOLÓGICAS

Las barreras naturales cutáneo-mucosas (digestiva, respiratoria o genitourinaria) se oponen a los agentes agresores de formas muy diversas:

- BARRERAS MECÁNICAS**
- INTEGRIDAD ESTRUCTURAL:** la integridad de la piel y las mucosas con sus células estrechamente unidas es protectora, cualquier solución de continuidad en ellas favorece la entrada de agentes patógenos.



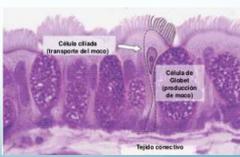
EPITELIOS: PIEL
2m² de superficie
15% del peso corporal

LAS BARRERAS ANATÓMICAS Ó EXTERNAS

- EFFECTO DE ARRASTRE EN LAS MUCOSAS Y SECRECIONES**
- está inducido por **el moco** que reviste las superficies mucosas. Los abundantes carbohidratos en las moléculas de mucina **enlazan a las bacterias (bloquea receptores de los patógenos)** lo cual ayuda a prevenir colonización del epitelio y por causar **agregación acelera su eliminación**.
- También intervienen los **movimientos de los cilios** de la pared del árbol respiratorio o el **peristaltismo** del tubo digestivo. Hay arrastre por el **fluido**, como en la orina, las lágrimas etc.

EPITELIOS MUCOSOS

Superficies mucosas - 400 m²
Secreciones mucosas (moco): 10-700 µm de espesor



1. Dificulta el acceso del patógeno a la células epitelial
2. "Barra" el patógeno al exterior
3. Bloquea receptores expresados por los patógenos

LAS BARRERAS ANATÓMICAS Ó EXTERNAS

- BARRERAS QUÍMICAS: Composición de las secreciones**
- El pH ácido** como en la acidez cutánea, gástrica o vaginal contribuye a la inactivación de microorganismos.
- También la **concentración salina**, como en el sudor
- Moco y bicarbonato** protegen la superficie del epitelio gástrico y duodenal de diversos agentes químicos
- Enzimas** como la **Lisozima** de saliva, lágrimas y otras secreciones ó la **pepsina** a nivel gástrico, ejercen una **acción antimicrobiana**. La **lisozima** presente en grandes cantidades en todas las secreciones externas **procede de los polimorfonucleares neutrófilos y de los macrófagos**; su función esencial es la destrucción del peptidoglucano de la pared bacteriana (muramidasa, otra denominación) por lo que su acción es esencialmente bactericida.
- Péptidos antimicrobianos**, como las **criptidinas**, péptidos secretados en la criptas intestinales con acción microbicida debida a la permeabilización de la membrana de los microorganismos (bacterias, levaduras, protozoos..)

LAS BARRERAS ANATÓMICAS Ó EXTERNAS

- **BARRERAS BIOLÓGICAS:**
- **La flora microbiana comensal presente en la piel y las mucosas protege frente a patógenos primarios**, con los cuales
 - **compite por los nutrientes**
 - **o por espacio**, una zona donde adherirse
 - y a los que también **puede destruir mediante la secreción de sustancias bactericidas (como bacteriocinas)**
- Por ej. La flora microbiana intestinal proporciona un sistema de defensa al tracto digestivo al antagonizar el crecimiento de bacterias patógenas.

Bacterias beneficiosas
L. acidophilus, L. salivarius,
E. coli, L. thermophilus,
B. bifidum, B. longum, etc.

Bacterias perjudiciales
Bacterias patógenas,
tellos que causan abscesos,
etc.



APOYAR
A Su Flora
INTESTINAL
Podría **MEJORAR**
Su **SALUD**

1.2 CÉLULAS SANGUÍNEAS (MEC. INESPECÍFICOS CELULARES)

1.2.1 FAGOCITOS

- El Sistema Fagocítico ó conjunto de células con función fagocítica está integrado por:
- los **Neutrófilos** ó Leucocitos polinucleares neutrófilos y
- los **Monocitos-macrófagos** ó células del sistema mononuclear fagocítico (SMF)

LOS FAGOCITOS



neutrófilo
Microfago



monocito
Macrofago

NEUTRÓFILOS Ó LEUCOCITOS POLINUCLEARES NEUTRÓFILOS

- Son los leucocitos más numerosos en sangre periférica.
- Realizan su función de defensa mediante el **mecanismo de FAGOCITOSIS**, son muy activos fagocitos (se ha propuesto denominarlos "Microfagos")
- y la intervención en el proceso de **INFLAMACIÓN**.
- Ante la presencia de agentes extraños, los neutrófilos atraviesan la pared de los capilares sanguíneos (**extravasación ó diapedésis**) pasando a los tejidos donde realizan su función de eliminación del microorganismo ó agente extraño por fagocitosis.
- La función defensiva la realizan frente a **microorganismos y otras sustancias extrañas**, de forma inespecífica. En relación con los microorganismos, lo que destaca es su acción de defensa frente a **bacterias**, aunque también actúa contra hongos y protozoos. La acción frente a virus es poco característica. Por eso en las **infecciones bacterianas** es donde resulta más característica la **neutrofilia** (aumento de la cantidad de neutrófilos en S.P.)



Neutrófilo a
microscopía
óptica en
extensión de
sangre
periférica

NEUTRÓFILOS Ó LEUCOCITOS POLINUCLEARES NEUTRÓFILOS

- Interviene en los procesos de **inflamación aguda**, ya sea por **infección, traumatismo, necrosis** etc. En general las **inflamaciones agudas también cursan con neutrofilia**.
- Una vez destruido el agente causal, finaliza la acción de los polimorfonucleares neutrófilos, ya que son células de **vida corta** (a diferencia de los macrófagos). Los polinucleares neutrófilos degenerados que están en el foco inflamatorio se denominan **piocitos** y en caso de infección, **forman junto a restos bacterianos y de tejido, la secreción purulenta (pus)**.
- (Se ha visto que hay **Otras funciones de los neutrófilos como producir mediadores inflamatorios y colaborar con los anticuerpos en la destrucción de antígenos**(por una función que se llama citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos CCDA)

• **NUCLEO LOBULADO**

• **PUENTE DE CROMATINA**

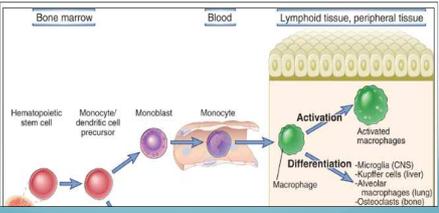
• **GRANULACIÓN NEUTRÓFILA**






MONOCITOS-MACRÓFAGOS

- Los **Monocitos** de la sangre, al igual que los neutrófilos, abandonan los vasos sanguíneos y pasan a los tejidos donde adoptan la forma de **Macrófagos** (ó Histiocitos)
- **Al conjunto de los monocitos sanguíneos y los macrófagos de los tejidos**, se le denomina **SMF ó Sistema Mononuclear Fagocítico**.



MONOCITOS-MACRÓFAGOS

- Los **macrófagos pueden tener denominaciones específicas** en algunos tejidos, como los **Osteoclastos** en el tejido óseo, la **Microglía** en el sistema nervioso, las células de **Kupffer** en el hígado, los **macrófagos alveolares** en el pulmón etc.

TEJIDO		Bazo						
Médula	SNC	Pulmón	Hígado	Tejido Conectivo	de la pulpa blanca		de la pulpa roja de la zona marginal	
								
Osteoclasto	Célula de la Microglía	Macrófagos Alveolares	Células de Kupffer	Histiocito	Macrófagos de la pulpa blanca	Macrófagos de la pulpa roja	Macrófagos de la zona marginal	

MONOCITOS-MACRÓFAGOS
FUNCIÓN:

- **INTERVIENEN EN LA DEFENSA INESPECÍFICA DEL ORGANISMO**
- **PERO HAY QUE TENER EN CUENTA QUE TAMBIÉN REALIZAN FUNCIONES EN LA DEFENSA ESPECÍFICA**
- **Y OTRAS**

DEFENSA INESPECÍFICA
MONOCITOS-MACRÓFAGOS

- **FAGOCITOSIS:** aunque lo más relevante sea la fagocitosis de **microorganismos** los macrófagos también pueden fagocitar en general **sustancias extrañas**, de **reserva** (hierro, vitaminas...), de **desecho**, **partículas** de células muertas como consecuencia, por ejemplo, **de isquemia, traumatismos**, etc.
- **PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA.**
 - Intervenien en el proceso de inflamación aguda. Producen **citoquinas proinflamatorias como, principalmente, la IL-1, IL-6 y el TNF α ó factor de necrosis tumoral.** También secretan muchas otras sustancias (enzimas, factores del complemento, variedad de citoquinas y mediadores inflamatorios diversos)
 - Son células importantes en los focos de **inflamación crónica**; mientras que el neutrófilo es típico de la inflamación aguda, el monocito macrófago es de la inflamación crónica

Citocinas que inducen una respuesta inflamatoria aguda, local o sistémica:
IL-1, TNF- α e IL-6. Producen fiebre (pirógeno endógeno), activan el endotelio, promueven la llegada de leucocitos como neutrófilos al foco inflamatorio etc.

1) El macrófago fagocita una bacteria.
 2) La bacteria es digerida. Partes de la bacteria (endotoxinas) disparan la secreción de citoquinas.
 3) Las citoquinas llegan al hipotálamo por la circulación sistémica.
 4) En respuesta a las citoquinas, el hipotálamo secreta prostaglandinas, que producen fiebre.

DEFENSA ESPECÍFICA MONOCITOS-MACRÓFAGOS

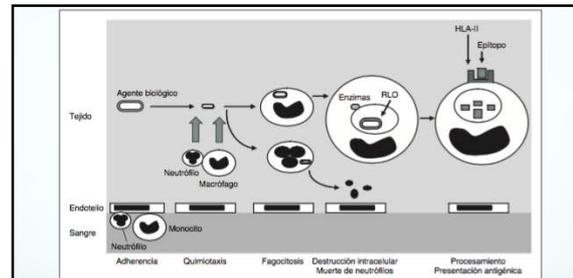
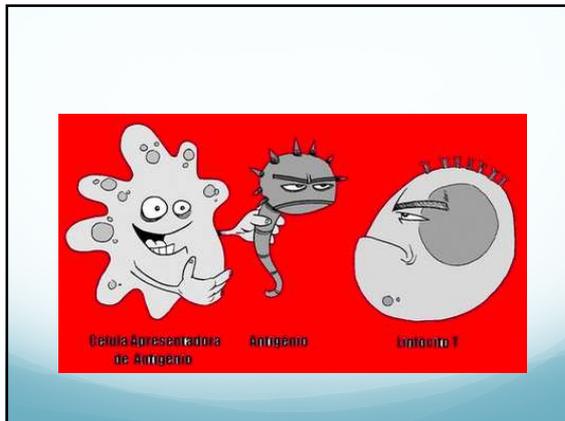
- **COLABORAN CON LOS LINFOCITOS EN LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA:**
- **COMO CÉLULAS QUE PROCESAN Y PRESENTAN Ag: CPA Células Presentadoras de Antígenos (APC Antigen Presenting Cell)**

CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO

MONOCITOS-MACRÓFAGOS
CÉLULAS QUE PROCESAN Y PRESENTAN Ag: CPA

- **Los antígenos fagocitados se procesan en el interior de los lisosomas, los péptidos antigénicos resultantes de la degradación de los antígenos** (mecanismo conocido como **procesamiento antigénico**)
- **son transportados a la membrana plasmática unidos a unos «transportadores» específicos, las proteínas del sistema de histocompatibilidad o HLA (**presentación antigénica**)**
- **y así son presentados a linfocitos T cooperadores, lo que desencadena la correspondiente respuesta inmune específica.**

Presentación de Ag al LT colaborador



Funciones básicas de los fagocitos
 Una vez realizada la fagocitosis y destruido el agente causal, finaliza la acción de los polimorfonucleares neutrófilos, ya que son células de vida corta, mientras que **LOS MACRÓFAGOS «CONECTAN» ESTA DEFENSA NATURAL CON EL INICIO DE UNA RESPUESTA ESPECÍFICA MEDIANTE EL PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS A LOS LINFOCITOS** (epitopos, fragmentos antigénicos que aparecen como consecuencia de la degradación de los antígenos ó procesamiento y que son la parte del antígeno reconocida por linfocitos y por anticuerpos).

MONOCITOS-MACRÓFAGOS COLABORAN CON LOS LINFOCITOS EN LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA:

- **COLABORAN CON LOS AC EN LA DESTRUCCIÓN DE Ag**, fagocitan antígenos recubiertos de Ac
- **PRODUCCIÓN DE MEDIADORES COMO INTERLEUCINAS**, importantes en la regulación de la respuesta inmune; por ej. la IL-1 es necesaria para la activación de linfocitos.
- **OTRAS FUNCIONES: Participan en la Hemostasia**, producen sustancias que ayudan en la coagulación. Ej. Monocitos producen Factor tisular que inicia la coagulación (vía extrínseca ó del Factor tisular)

FAGOCITOS
FAGOCITOSIS

- Es la internalización de un agente ó partícula, generalmente un potencial patógeno, al interior de un fagocito para su manipulación ó destrucción.
- Corre a cargo de los **FAGOCITOS, células del sistema mononuclear fagocítico y leucocitos polinucleares, especialmente granulocitos neutrófilos.**
- Los macrófagos están ya presentes en el tejido agredido, mientras que los polinucleares y monocitos acceden a él durante el desarrollo de la reacción inflamatoria.

FASES DE LA FAGOCITOSIS

- **Quimiotaxis del fagocito**
- **Adhesión de la partícula al fagocito** (ej. microorganismo)
- **Ingestión:** endocitosis y formación del fagosoma.
- **Degranelación:** Fusión del lisosoma primario con el fagosoma. Formación del fagolisosoma (lisosoma secundario).
- **Muerte y digestión intracelular**
- **Formación del cuerpo residual** con el material indigerible
- **Eliminación:** Exocitosis del contenido del cuerpo residual.

FAGOCITOSIS
1. QUIMIOTAXIS DE FAGOCITOS
ADHESIÓN ENDOTELIAL Y DIAPÉDESIS

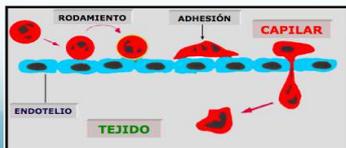
- **Quimiotaxis de fagocitos:** es la **migración dirigida** de los fagocitos **hacia el foco inflamatorio** por la **atracción sobre ellos de sustancias químicas llamadas factores quimiotácticos** ó quimio-atrayentes
- Requiere dos elementos:
 - la presencia de **receptores específicos en las células** y
 - la generación de **sustancias procedentes del microorganismo o del propio hospedador** (p. ej., factores C3a y C5a) con capacidad quimioatrayente (Algunos se llaman quimiocinas)

Factores quimiotácticos:
Exógenos: péptidos de microorganismos.
Factores liberados por el endotelio del vaso.
Factores del complemento activado en el tejido, C3a y C5a.
IL 8 liberada por el macrófago.
Mediadores inflamatorios diversos, ej. Leucotrienos LT, Factor activador de plaquetas FAP.

Los primeros en llegar y los más abundantes son los neutrófilos; más tarde, monocitos.

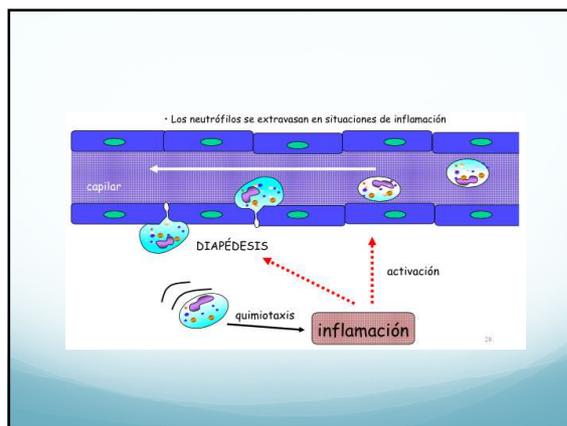
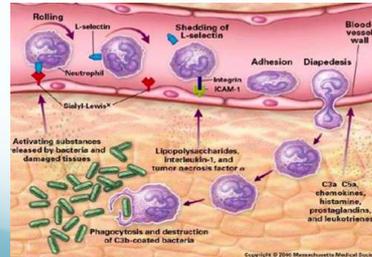
Rodamiento y adhesión al endotelio

- Los factores **disminuyen la velocidad de los fagocitos circulantes** que se desplazan a los márgenes del vaso, **marginación**; a continuación los fagocitos van a deslizar por el endotelio del vaso sanguíneo y mediante unas moléculas que expresan en su superficie, las **selectinas e integrinas**, se **adhieren a las células endoteliales** (se expresan **receptores para ellas en las células endoteliales**, selectinas también, pero endoteliales, ICAM y otras; la **IL1, TNF activan su expresión y la adhesión**).
- Primero con las **selectinas** hay una **adhesión débil** y el fagocito lo que hace es "rodar" sobre el endotelio, **rodamiento leucocitario o rolling**
- Luego con las **Integrinas** se produce una **adhesión firme** y se favorece la extravasación.



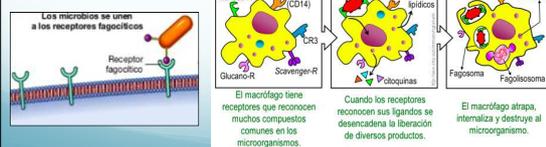
Extravasación ó Diapédesis

- Finalmente hay una extravasación del fagocito ó diapédesis, **paso del leucocito infiltrándose entre las células endoteliales para acceder de la sangre a los tejidos, capacidad de atravesar las paredes capilares.**
- La **vasodilatación** del foco inflamatorio la favorece.



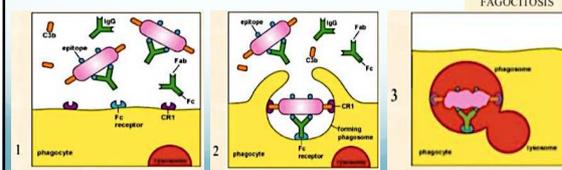
FAGOCITOSIS 2. ADHESIÓN

- La **unión de la partícula a la membrana del fagocito** se produce por el reconocimiento y unión de
- determinadas **estructuras moleculares microbianas** compartidas por gran número de microorganismos, conocidas como **patrones moleculares asociados a patógenos ó PAMP** (ej. **Manosa, peptidoglucano, endotoxina bacteriana ó lipopolisacárido LPS, ADN y ARN viral etc.**),
- con **receptores de la membrana de la célula fagocítica** que los reconocen, denominados genéricamente **PRR receptores de reconocimiento de patrones**

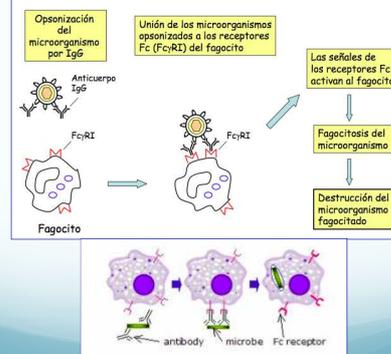


FAGOCITOSIS 2. ADHESIÓN Oponización

- La fagocitosis es potenciada por la **oponización**, que es la **unión del microorganismo con el fagocito** mediada por el fragmento **C3b del sistema del complemento** ó por **anticuerpos de clase IgG** que actúan como "**oponinas**", rodean a la partícula y la fijan al fagocito que dispone de **receptores para ambas moléculas**.
- Es como si la hicieran "**más apetecible**" para los fagocitos.
- Principales Oponinas: C3b e Inmunoglobulinas** principalmente **IgG**
- En la membrana del fagocito existe**
 - receptor para factor C3b**, existen varios, en la imagen **CR1**
 - receptor para IgG**, receptor para el fragmento **Fc** de Inmunoglobulinas



RECEPTORES DE OPONINAS



3. INGESTIÓN

- Tras unirse a los receptores del fagocito, las partículas extrañas como microorganismos se introducen en una **vacuola fagocítica** denominada **fagosoma**, producto de la invaginación de la membrana de la célula fagocitante en un proceso de **endocitosis**.

4. DEGRANULACIÓN

- Al fagosoma se le unen los **lisosomas** (lisosomas 1º) que **vierten su contenido enzimático** a la vacuola y ocasionan un **descenso local del pH** constituyéndose el **fagolisosoma** (lisosoma 2º)

5. MUERTE Y DIGESTIÓN

En el interior del fagolisosoma tiene lugar. **La muerte y destrucción** de microorganismos por **dos tipos de mecanismos** microbicidas:

- a) dependientes del oxígeno**, como la **acción destructiva de los radicales libres de oxígeno RLO ó ROS especies reactivas del oxígeno** (ión superóxido, peróxido de hidrógeno H2O2, radicales hidroxilo, ión hipoclorito **(ClO⁻)** etc. generados por acción de la **NADPH-oxidasa** llamada también fagocito oxidasa y otras enzimas, p. ej., la mieloperoxidasa de granulocitos) y la producción de **Óxido nítrico ó NO** (por la óxido nítrico sintasa) Son **potentes microbicidas**.
- b) independientes del oxígeno**, que incluyen la **acidificación** del fagolisosoma y la acción de **enzimas lisosómicas hidrolíticas** (p. ej., lisozima, fosfatasa etc.) y **lactoferrina** (quelante de hierro privando de él a los microorganismos)

Otro compuesto tóxico que se genera en los fagocitos es el **óxido nítrico NO**, producido a partir de la arginina por acción de la **óxido nítrico sintasa (NOS)**, participa también en la destrucción de los microbios.

Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e. Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

6. FORMACIÓN DE UN CUERPO RESIDUAL

7. ELIMINACIÓN

- El contenido del fagolisosoma queda reducido mediante la digestión, a **productos residuales** de degradación no digeribles.
- Exocitosis** del contenido del cuerpo residual.

1. MECANISMOS INESPECÍFICOS Y BIOLÓGICAS

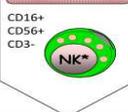
- 1.1 LAS BARRERAS ANATÓMICAS Ó EXTERNAS, FÍSICAS, QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS
- 1.2 CÉLULAS SANGUÍNEAS (MEC INESPECÍFICOS CELULARES)
 - 1.2.1 FAGOCITOS
 - 1.2.2 CÉLULAS NK (Natural Killer, ó Asesinas naturales)
 - 1.2.3 OTRAS CÉLULAS: BASÓFILO-MASTOCITO, EDSINÓFILO
- 1.3 PROTEÍNAS DEFENSIVAS (MEC. INESPECÍFICOS MOLECULARES)
 - 1.3.1 EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO
 - 1.3.2 EL INTERFERÓN

1.2.2 CÉLULAS NK (Natural Killer ó Aseenas naturales) CITOTOXICIDAD MEDIADA POR CÉLULAS NK

- Las células NK forman parte de la inmunidad innata y participan en la formación de la primera línea de defensa mediante **citotoxicidad** contra los patógenos por dos mecanismos:
- respuesta inmune inespecífica antitumoral y antivírica**, mediante la destrucción de células infectadas por patógenos intracelulares (ej. virus) y células tumorales
- producción de citocinas y quimiocinas** (ej. IFN gamma que activa a macrófagos)

Células NK

CD16+
CD56+
CD3-



Liberación de gránulos líticos para eliminar células infectadas por virus y células tumorales q han perdido expresión del MHC I (Reconocido por los receptores supresores) Activan a los macrófagos produciendo IFN-γ

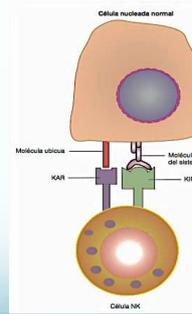
Las Células NK son células linfoides. En la imagen sus marcadores de identificación

CITOTOXICIDAD MEDIADA POR CÉLULAS NK

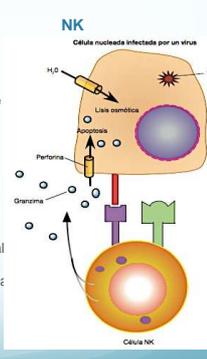
- Los dos principales sistemas de agresión (similares a los empleados por los linfocitos T citotóxicos, complementan su acción) son:
- la **destrucción directa**, en la que liberan **granzimas y perforinas** ó citoperforinas que ocasionan «agujeros» y lisis en la célula diana,
- mediante un **mecanismo indirecto, induciendo su apoptosis**

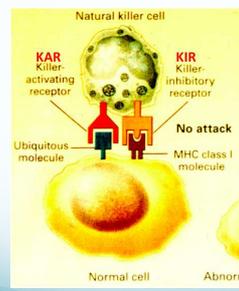
Las células NK disponen de dos tipos de receptores en su membrana: **KAR y KIR**.

- El receptor KAR (activación, Killer Activating Receptor)** reconoce e interactúa con moléculas presentes en la membrana de todas las células nucleadas, lo que propicia la muerte («asesinato») de éstas;
- el KIR (Inhibición, Killer Inhibitory Receptor)** se une a su ligando celular, que son moléculas de clase I del sistema HLA generándose habitualmente una señal que inhibe la muerte de la célula.



- Las células NK intervienen en la **respuesta inmune inespecífica antitumoral y antivírica**.
- Dado que las células tumorales y las infectadas por virus **expresan en su membrana menos moléculas de clase I del sistema HLA**, su contacto con las células NK se realiza fundamentalmente a través de los receptores **KAR, perdiendo así la influencia inhibidora de los receptores KIR**.
- Como consecuencia de ello, las células NK liberan **granzimas y perforinas** contenidas en sus gránulos intracitoplasmáticos, que ejercen las acciones citotóxicas siguientes
 - Lisis osmótica**: es debida al paso de agua al citosol a través de los poros que forman las **perforinas** incrustadas en la membrana de la célula.
 - Apoptosis**: la provoca la **activación de caspasas por efecto de las granzimas** introducidas en el interior de la célula diana a través de los poros de perforina





Natural killer cell

KAR Killer activating receptor

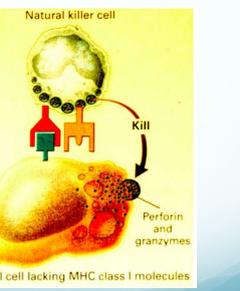
KIR Killer inhibitory receptor

Ubiquitous molecule

MHC class I molecule

Normal cell

No attack



Natural killer cell

KAR Killer activating receptor

KIR Killer inhibitory receptor

Ubiquitous molecule

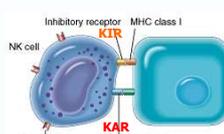
MHC class I molecule

Abnormal cell lacking MHC class I molecules

Kill

Perforin and granzymes

CÉLULAS NK



Inhibitory receptor

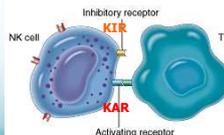
MHC class I

NK cell

KIR

Normal cell

No lysis



Inhibitory receptor

MHC class I

NK cell

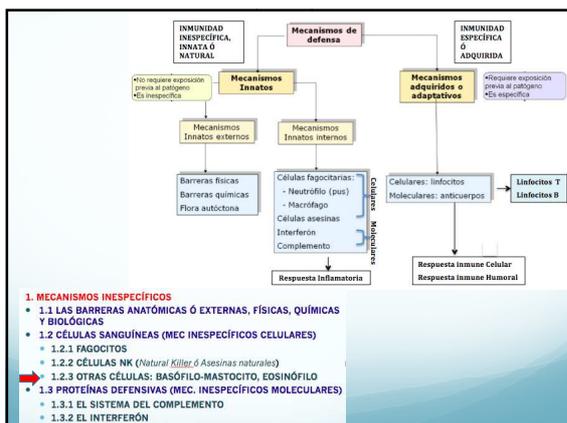
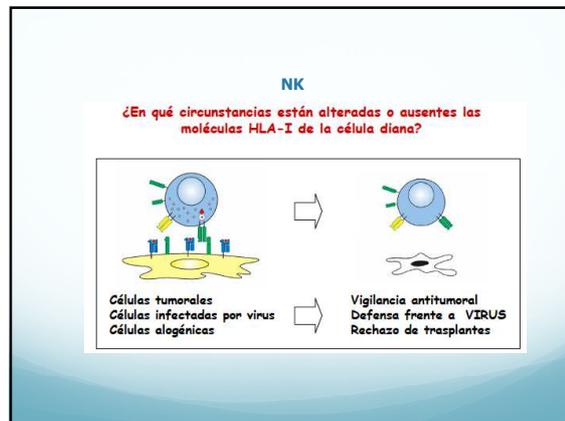
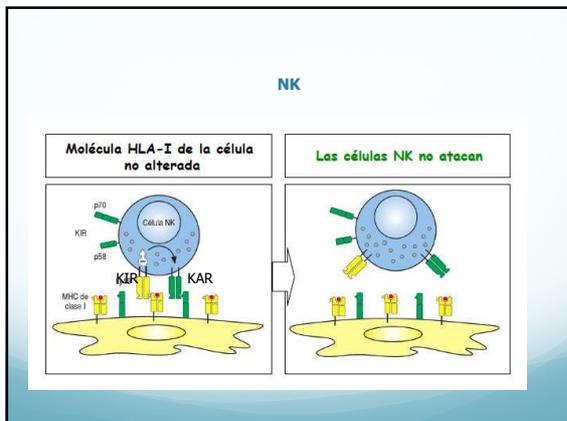
KIR

Tumor cell

Lysis

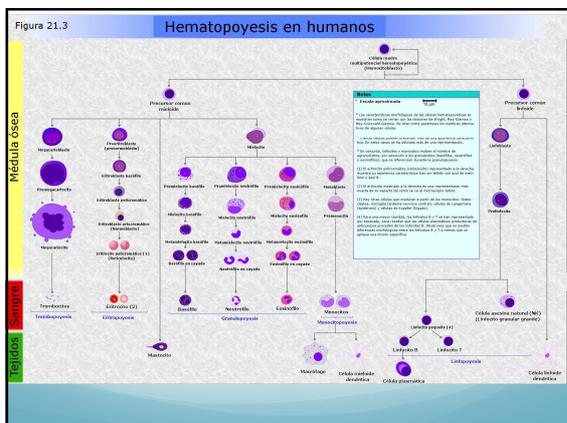
Activating receptor

Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.



1.2.3 OTRAS CÉLULAS. MASTOCITOS

- Se forman en la médula ósea a partir de la misma célula progenitora que los basófilos.
- Los basófilos completan su maduración en la M.O. mientras que los **mastocitos circulan en su forma inmadura hasta el tejido conjuntivo**. Se encuentran en prácticamente todo el organismo, especialmente por **debajo las superficies epiteliales y las cavidades serosas, también alrededor de los vasos sanguíneos.**



MASTOCITOS

- Los mastocitos, igual que los basófilos, tienen en su citoplasma **GRÁNULOS** con un contenido rico en **MEDIADORES INFLAMATORIOS** como **Histamina y otras sustancias (Factor activador de plaquetas PAF, Leucotrienos, Prostaglandinas...)**
- **Producen 4 efectos principales:**
 - Vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular,
 - quimiotaxis,
 - hipersecreción mucosa y
 - espasmo ó contracción de músculo liso (ej. bronquial, broncoespasmo)

Complemento e inflamación

Activación de los mastocitos y efectos fisiológicos de los mediadores derivados de los mastocitos

EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO ACCIONES

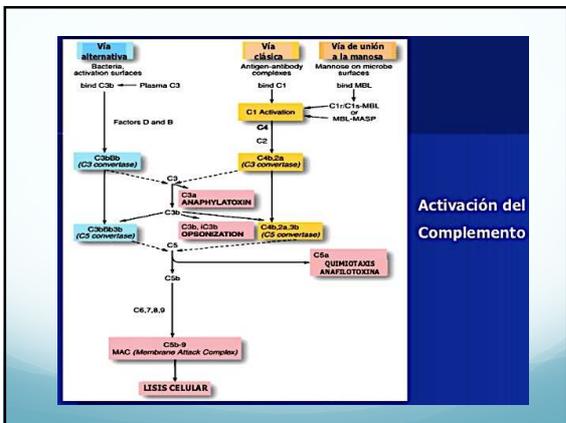
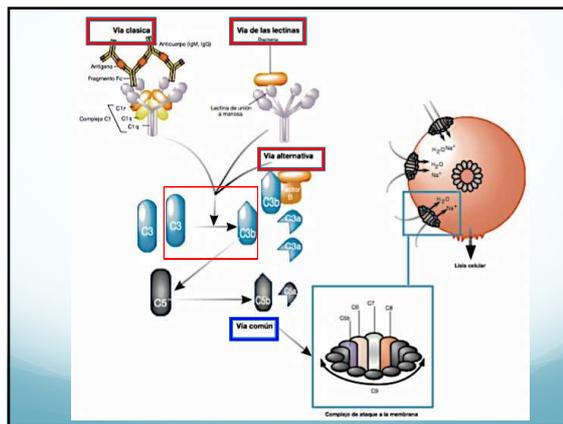
Una vez activadas las proteínas del complemento pueden actuar de tres formas

- 2. Oponización.** El fragmento **C3b** es una sustancia con **acción oponizante, es decir, facilitadora de la fagocitosis**. La oponización consiste en la adhesión del complemento a la superficie del patógeno, lo que favorece la fagocitosis a cargo de los macrófagos (se suele decir que el complemento es como un condimento que hace "más sabroso" al patógeno)
- 3. Participación en la respuesta inflamatoria.** Los fragmentos **C3a** y **C5a** tienen **propiedades quimiotácticas, atrayendo** hacia la zona en la que han sido generados **fagocitos** y **anafilotóxicas**, induciendo la **liberación de mediadores de las células cebadas ó mastocitos y basófilos**; también se les llama **quimiotaxinas y anafilotaxinas**



EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO ACTIVACIÓN

- Hay **tres Vías de activación** del complemento:
 - Vía clásica**
 - Vía alternativa**
 - Vía de las lectinas**
- que confluyen sobre un **elemento central: el factor C3**. Son 3 formas de activar a C3, elemento central del sistema,
- a partir de C3 las 3 vías siguen por una **Vía común**



a) VÍA CLÁSICA

- Se activa por el contacto del **primer componente del complemento (C1q)** con el **fragmento Fc de Anticuerpos ó inmunoglobulinas (IgM y de algunas subclases de IgG)** (las inmunoglobulinas pueden estar unidas a una célula o bien encontrarse en forma de **inmunocomplejos antígeno-anticuerpo**). Esta vía conecta con la Inmunidad específica, **ayuda a los anticuerpos a destruir patógenos, antígenos**.
- Las moléculas de la **vía clásica** son **C1 (con tres componentes C1q, C1r y C1s), C4 y C2**.
- Los principales factores activadores de la vía clásica son los complejos **antígeno-anticuerpo** que, **al unirse a C1q, activan en cascada C1r y C1s**.
- Si no tiene lugar la acción de sistemas inhibidores, continúa la **activación del factor C4**, y se libera el fragmento **pequeño C4a** generando el fragmento **grande C4b** que se une a la membrana de la célula activadora.
- El factor **C4b hidroliza al fragmento C2** en dos subunidades: **C2a (que queda unido al anterior)** y **C2b (que se libera al medio)**.
- La molécula **C4b-C2a** es la **«convertasa» de la vía clásica**, capaz de activar a la molécula **C3 a C3b**.

EL ORDEN EN LA VÍA CLÁSICA ES C1-C4-C2----C3

b) VÍA ALTERNATIVA

- el principal activador es: **directamente componentes de la membrana de microorganismos** (p. ej., **endotoxina** ó lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas y **peptidoglucano** de las bacterias grampositivas)
- La **vía alternativa** se activa cuando un **elemento celular «extraño» al organismo** (p. ej., bacterias, hongos o protozoos) fija **C3(H₂O)**, es decir, el factor **C3 hidratado** (muy similar al C3b) y no se produce su desactivación por los elementos reguladores presentes en la membrana de las células «propias».
- Este **C3(H₂O)**, en unión con otros elementos: **factor B, factor D y properdina**, lleva a la activación del factor C3b.

c) VÍA DE LA LECTINA

- Se activa por la **unión de los residuos de manosa, presentes en la superficie de muchas bacterias y hongos** a una **proteína plasmática con estructura muy similar al C1q, denominada lectina fijadora de manosa (mannose-binding lectin, MBL)**.
- La unión entre los residuos de manosa con MBL **activa dos serina proteasas asociadas (mannose associated serin proteases, MASP1 y MASP2)**.
- Estas moléculas son capaces de activar directamente a proteínas de la vía común o de la vía clásica
 - Específicamente MASP1 es capaz de fragmentar directamente C3,
 - MASP2 ocasiona la activación de C4.

Figura 1. Vía de activación del complemento de lectina. La activación es mediada por lectina fijadora de manosa para reconocer carbohidratos microbianos. Dicha proteína se relaciona con proteasas de serina ligadas a MBL1 y 2 (MASP1 y 2). Su activación escinde C2 y C4, posteriormente, C4b y C2b forman C3 convertase para iniciar la cascada del complemento al nombre C3¹¹.

VÍA COMÚN Ó LÍTICA

- Las tres vías (clásica, alternativa y «tercera vía») confluyen sobre un **elemento central: el factor C3 y a partir de él en una vía común o lítica**.
- La **activación de C3 genera dos fragmentos**:
 - uno de **mayor tamaño (C3b)** que permanece unido a sus activadores, **C4b2a formando C4b2a3b que será la C5 convertasa**
 - y uno **pequeño (C3a) que se libera al medio**.
- El factor **C3b, formando el complejo C4b2a3b ó C5 convertasa**, a su vez, es capaz de **activar (fragmentar) al factor C5** en dos porciones: un factor de **mayor tamaño (C5b)**, que permanece unido a C3b, y un fragmento **pequeño C5a que se difunde al medio**.
- El **C5b** inicia la activación secuencial, sin destrucción, de los factores **C6, C7, C8 y C9**, formándose **estructuras tubulares** que integran un complejo constituido por los fragmentos **C5b, C6, C7, C8 y C9** que recibe el nombre de **complejo de ataque a la membrana ó MAC**
- MAC altera la estabilidad de las membranas biológicas, formando **poros**, sobre las que se depositan.
- Los fragmentos **C3a y C5a** tienen propiedades **quimiotácticas y anafilóticas**

1.3.2 EL INTERFERÓN IFN

- La primera clasificación de los interferones se basó en las células que los producen. Así, se definieron tres tipos de interferones:
 - a) **interferón leucocitario** hoy en día conocido como **IFN-alfa** producido por leucocitos (sobre todo células del sistema mononuclear fagocítico);
 - b) **interferón fibroblástico ó IFN beta**, producido por fibroblastos y células de los epitelios, y
 - c) **interferón inmune ó IFN gamma**, producido por linfocitos T activados.
- Mientras que los **IFN-a y b ejercen principalmente actividad antiviral**, (se conocen como IFN tipo I tienen un mismo receptor), el **IFN-g es una citoquina, inmunorreguladora**.
- Los **IFN antivirales presentan varias características comunes de interés**:
 - a) su **producción es mucho más rápida que las inmunoglobulinas**, lo cual es útil como mecanismo inicial de defensa;
 - b) el **ejercicio físico disminuye su producción** (lo que podría sustentar la recomendación empírica por la cual se aconseja el reposo a personas con infecciones virales), y
 - c) **son inespecíficos** para virus

1.3.2 EL INTERFERÓN IFN

- Cuando una célula es estimulada por virus se produce IF antiviral, que es liberado y actúa sobre las células próximas, células diana, activando dos tipos de genes:
 - unos que estimulan enzimas que interfieren con la replicación viral y
 - otros que modifican la expresión de antígenos de histocompatibilidad.
- La acción final consiste en:
 - la inhibición directa de la replicación viral,
 - la estimulación de las células natural killer y
 - el aumento de la expresión de HLA de clase I (para destruir células infectadas con Tc)

Host Cell 1: Infected by virus; makes interferon; is killed by virus.

Host Cell 2: Entered by interferon from cell 1; interferon induces changes that protect it.

El IFN alfa-2a (Roferon-A) se está usando en el tratamiento del cáncer y de enfermedades virales por sus acciones inmunomoduladoras, antiproliferativas y antivirales.

2. LA RESPUESTA INFLAMATORIA

- La inflamación es el paradigma de la respuesta inmune inespecífica frente a cualquier agente patógeno. Los distintos mecanismos de inmunidad inespecífica actúan de forma conjunta produciendo la respuesta inflamatoria.
- Se caracteriza por una serie de fenómenos que acontecen en el tejido agredido, o foco inflamatorio ó **FENÓMENOS TISULARES LOCALES**, a los cuales se *asocian manifestaciones sistémicas* que en conjunto configuran la **REACCIÓN DE FASE AGUDA**
- Para denominar la inflamación de un órgano se usa el sufijo «-itis» precedido de una alusión al **tejido inflamado** (p. ej., hepatitis, meningitis).
- El agente causal puede ser un **microorganismo** ó infección pero también una **toxina, un traumatismo, un agente químico, una necrosis tisular, una reacción inmunitaria** etc.
- Los elementos que intervienen en la inflamación son: **los vasos sanguíneos, los leucocitos y las proteínas denominadas mediadores de la inflamación.**

LA RESPUESTA INFLAMATORIA

- Aunque su objetivo primordial es «detener la agresión» (p. ej., destruir un agente infeccioso), la inflamación también conlleva **daño tisular**, con una expresión clínica relevante.
- Por ej. **Lesión tisular**: los radicales libres de oxígeno y las enzimas lisosómicas que producen la lisis de las bacterias en el interior de los fagocitos también se vierten al espacio extracelular, con la consiguiente lesión.

2.1 INDUCCIÓN Ó ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

- Se produce por el **RECONOCIMIENTO** de los microorganismos, tejidos necróticos etc. por parte de receptores
- Este es el caso de la interacción entre los **PAMP** del **microorganismo (patrones moleculares asociados a patógenos)** y **receptores PRR** de membrana del **leucocito**, como el macrófago.
- Los **RRP** no sólo se activan en respuesta a PAMPs, sino también a **señales endógenas de daño tisular** y algunos agentes físicos y químicos ambientales activan a ciertos RRP induciendo respuestas inflamatorias. macrófago.

ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

- Hay un subtipo de receptores PRR de membrana del macrófago, los denominados receptores de tipo *toll* o TLR en inglés Toll-like receptors que actúan como una especie de receptores de "señales de peligro" tanto exógenas como endógenas,
- que se sigue de la activación de proteincinasas intracelulares, determinantes de que se propicie la **síntesis de mediadores químicos de la inflamación**. Los restos celulares necróticos también inducen inflamación al interactuar con los receptores de tipo *toll*.

ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

- También intervienen en el reconocimiento de elementos invasores ó extraños:
- **- Receptores para opsoninas en los fagocitos.** Receptores para el fragmento Fc de la Ig (IgG, IgA e IgE) Receptores para complemento (C3b) El Complemento C3b, lectinas, anticuerpos, están recubriendo los microorganismos ó partículas extrañas, son opsoninas

Mecanismos de reconocimiento propios a la inmunidad innata: RRP y receptores para opsoninas

También activan la inflamación:

- **Receptores para citoquinas**, moléculas como el interferón gamma (ej. liberado por NK) que activa a los macrófagos
- **Activación del complemento** que produce factores inflamatorios.
- **Activación de células que intervienen en la inflamación** como basófilos, mastocitos, eosinófilos.

2.2 MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

- Los fenómenos tisulares locales de la inflamación y la reacción de fase aguda, están condicionados por una serie de mediadores químicos, con estrechas relaciones entre ellos mismos.
- Las **ACCIONES GENERALES** que realizan son:
 - VASODILATACIÓN Y AUMENTO EN LA PERMEABILIDAD VASCULAR**
 - QUIMIOTAXIS**
 - FIEBRE**
 - DOLOR**
 - DAÑO TISULAR**
 - CONTRACCIÓN DE LA MUSCULATURA LISA, POR EJ. EN BRONQUIOS, BRONCO-CONSTRICCIÓN**
 - AUMENTO EN LA SECRECIÓN DE LAS MUCOSAS, POR EJ. HIPERSECRECIÓN DE MUCOSIDAD BRONQUIAL**

MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

- Se clasifican en dos grandes grupos:
 - de **origen celular ó celulares** y
 - de **origen en el plasma ó plasmáticos** (Hígado fuente principal)

ORIGEN	MEDIADORES	FUENTE	
DERIVADOS DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	Mediadores preformados en gránulos secretores	Histamina Serotonina	Mastocitos, basófilos, plaquetas Plaquetas
	De nueva síntesis	Prostaglandinas Leucotrienos Factor activador de plaquetas Especies reactivas del oxígeno Oxidación nitrica Citoquinas Neuropéptidos	Todos los leucocitos, mastocitos Todos los leucocitos, mastocitos Todos los leucocitos, EC Macrófagos, linfocitos, EC, mastocitos Leucocitos, fibras nerviosas
DERIVADOS DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	Activación del complemento	C3a C5a C3b C5b-9 (complejo de ataque a la membrana)	anafilatoxinas
	Activación del factor XII (factor de Hageman)	Sistema de las cininas (bradiorina) Coagulación/sistema de la fibrinólisis	

MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN CELULARES

- Histamina: amina vasoactiva** liberada de los gránulos que la contienen en los mastocitos, basófilos y plaquetas. Produce **vasodilatación** y **aumento en la permeabilidad vascular**. También **contrae el músculo liso extravascular** (p. ej., broncoconstricción cuando la inflamación tiene lugar en el árbol respiratorio).
- Serotonina: amina vasoactiva**, liberada por las plaquetas, produce también vasodilatación.

MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN CELULARES

- Derivados del ácido araquidónico** (es un lípido, un ácido graso que se libera de los fosfolípidos de la membrana celular) A partir de él sintetizan en **macrófagos**, leucocitos **neutrófilos**, **mastocitos**, **plaquetas**, una serie de metabolitos (se llaman eicosanoides) como:
 - PG Prostaglandinas** que poseen una acción vasodilatadora, aumentan la permeabilidad vascular y estimulan los receptores nociceptivos (de dolor)
 - LT Leucotrienos** (*leucotrienos B4, C4, D4, E4*) que incrementan la permeabilidad vascular, ejercen una acción de quimiotaxis e inducen la contracción del músculo liso extravascular (p. ej., broncoconstricción).

MEDIADORES

Derivados de El ácido araquidónico: está presente en las membranas de las células, es un ácido graso esencial poliinsaturado, forma parte de los fosfolípidos de membrana, debe ser liberado como **Ac. Graso libre por fosfolipasas**. Después de su liberación sigue varias vías metabólicas.

- La de la ENZIMA **LIPOOXIGENASA(LO)**-> **LEUCOTRIENOS**
- La de la enzima **CICLOOXIGENASA(COX)**-> Endoperóxidos cíclicos y de ellos **PG y TX** (tx sintetasa)

*es un ácido graso esencial poliinsaturado de la serie omega-6, formado por una cadena de 20 carbonos con cuatro dobles enlaces cis en las posiciones 5, 8, 11 y 14
Ácidos grasos=saponificables. Sus derivados LT, PG y TX son eicosanoides=no saponificables

MEDIADORES

- FAP ó Factor activador de plaquetas** es un fosfolípido, derivado también de fosfolípidos de la membrana de células muy diversas (mastocitos, células fagocíticas, plaquetas, basófilos); determina un aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción, quimiotaxis leucocitaria y agregación de las plaquetas.

MEDIADORES

Citocinas ó citoquinas proinflamatorias

- Son proteínas producidas por varios tipos celulares (macrófagos activados, linfocitos, células endoteliales y fibroblastos)
- IL-1 ó Interleuquina 1, la IL-6 ó Interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF α)** son las principales citoquinas proinflamatorias producidas por macrófagos. Son responsables de la **activación del endotelio** y de la mayoría de las manifestaciones de la **reacción de fase aguda, fiebre etc.**
- Quimioquinas, como IL 8** que es quimiotáctica para leucocitos, la producen el **endotelio y los macrófagos**

El macrófago activado por los microorganismos secreta citoquinas y quimioattractantes

- Óxido nítrico:**
 - en las células endoteliales (por la enzima óxido nítrico sintasa) se promueve la síntesis de óxido nítrico. Éste determina **vasodilatación y expresión de moléculas de adhesión en el endotelio.**
 - En los fagocitos tiene acción microbicida, destrucción de microorganismos.
- RLO** radicales libres de oxígeno. Secretados por leucocitos,
 - efecto **microbicida** y
 - lesión tisular**

MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

MEDIADORES PLASMÁTICOS

- Mediadores plasmáticos:** son proteínas que actúan en cascada y tienen acción de proteasas. Hay tres sistemas relacionados:
 - Sistema del complemento.** Visto anteriormente
 - Sistema de la coagulación.** Formado por proteínas que se activan secuencialmente hasta formar fibrina.
 - Sistema de la Cininas ó Quininas.** Sistema de activación en cascada que produce **bradicinina ó bradiquinina**, que ejerce una acción vasodilatadora y aumenta la permeabilidad vascular

2.3 MECANISMO DE LA INFLAMACIÓN

- En la inflamación se distinguen
 - FENÓMENOS TISULARES LOCALES,** presentes en el tejido agredido y
 - FENÓMENOS SISTÉMICOS Ó REACCIÓN DE FASE AGUDA.**
- En la génesis de ambos intervienen los mediadores químicos de la inflamación

2.3.1. FENÓMENOS TISULARES LOCALES

- Fases de la inflamación** La inflamación aguda es una reacción estereotipada que cursa en **tres fases**:
 - fase vascular,
 - fase leucocitaria precoz y
 - fase leucocitaria tardía
- La **evolución posterior** puede ser de tres tipos:
 - la **resolución total del proceso**,
 - la **cronificación** (con acumulación de linfocitos, macrófagos y fibroblastos en el foco inflamatorio) y
 - la **destrucción tisular** con **reparación posterior**.

FASE VASCULAR

- En la microcirculación del tejido afectado se producen los fenómenos vasculares de una **vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular**
- la vasodilatación que aumenta el calibre de los vasos y su flujo,
- el aumento de permeabilidad al contraerse las células endoteliales dejando más espacio entre ellas,
- propician la **extravasación al intersticio de plasma, proteínas del plasma (complemento, fibrinógeno)**,
- este acúmulo de líquido produce **EDEMA**, con aumento de tamaño de la zona; el **líquido junto a leucocitos**, en conjunto, constituirán luego el **exudado inflamatorio**

FASE LEUCOCITARIA PRECOZ

- Los leucocitos, principalmente los **PMN neutrófilos y monocitos**, marginados a la periferia del vaso por los fenómenos vasculares, sufren un proceso de adhesión (rodamiento y adhesión) a las **superficies endoteliales** y finalmente tiene lugar la **diapédesis** o extravasación de los leucocitos
- Una vez en el tejido, los leucocitos se dirigen hacia el lugar donde se ha producido la lesión, a favor del gradiente de concentración de la **quimiotaxis** y reconocen a los agentes patógenos produciéndose la **fagocitosis**
- El **líquido y proteínas extravasadas más los leucocitos y restos tisulares, en conjunto, constituyen el EXUDADO INFLAMATORIO**

FASE LEUCOCITARIA TARDÍA

- Los **leucocitos PMN neutrófilos**, sucumben en el **foco inflamatorio**, liberando sus componentes al medio extracelular, así
 - la **fagocitosis elimina al patógeno**
 - pero también libera **enzimas lisosómicas y radicales libres del oxígeno que producen lesión tisular**
- Los **macrófagos** no se destruyen y
 - amplifican el proceso inflamatorio**, produciendo **mediadores inflamatorios**
 - además **ponen en marcha la inmunidad específica** gracias a su participación en la respuesta inmune, van a llevar a cabo **procesamiento y presentación antigénica a los linfocitos**

Los fenómenos tisulares originan las clásicas MANIFESTACIONES LOCALES de la inflamación:

- DOLOR**: se atribuye a la compresión de los nociceptores debida al exudado inflamatorio y a la acción estimulante que ejercen sobre ellos algunos mediadores de la inflamación, como las prostaglandinas
- CALOR**: aumento de temperatura
- RUBOR (enrojecimiento)**: ocasionados por el hiperflujo sanguíneo que condiciona la vasodilatación
- TUMOR**: este término se refiere aquí al aumento de tamaño de la región o del órgano inflamado, como consecuencia de la acumulación de sangre, edema y exudado
- IMPOTENCIA FUNCIONAL**: su origen puede ser el dolor (p. ej., inmovilidad articular en la artritis) o la lesión celular (p. ej., insuficiencia hepática en la hepatitis) que produce la inflamación.

Signos Cardinales de la Inflamación

El exudado inflamatorio

- Se pone de manifiesto cuando es superficial ó si dreña al exterior a través de un conducto (natural ej. esputo purulento ó conducto artificial llamado fistula).
- En ocasiones se acumula en una cavidad y se requiere un drenaje mediante un tubo, como ocurre, por ejemplo, al inflamarse una serosa (derrame pleural o pericárdico).

TIPOS DE EXUDADO

- SEROSO:** su aspecto es parecido al del agua (suero, amarillo claro, rosado) y contiene pocas proteínas; es propio de una inflamación de escasa intensidad.
- FIBRINOSO:** es espeso y pegajoso; se observa cuando la inflamación es intensa, con gran incremento de la permeabilidad vascular y acceso de grandes moléculas proteicas a los tejidos (p. ej., fibrinógeno); al convertirse el fibrinógeno en fibrina, pueden adherirse las dos hojas inflamadas que forman una cavidad serosa.
- PURULENTO:** recibe también la denominación de PUS; se caracteriza por un alto contenido de polinucleares neutrófilos (PMN) y presenta un color amarillo-verdoso por las mieloperoxidasas contenidas en dichas células.
- El **ABSCESO** es una COLECCIÓN DE PUS ó colección purulenta localizada en un tejido o cavidad cerrada.

El EXUDADO debe diferenciarse del TRASUDADO, que consiste en la acumulación de líquido en el espacio intersticial o en las cavidades serosas, extravasado del espacio intravascular no como consecuencia de un aumento de la permeabilidad vascular, sino de un desequilibrio de las presiones hidrostática y oncótica entre ambos espacios. Tiene

- MENOS PROTEÍNAS y
- NO PMN

2.3.2.FENÓMENOS SISTÉMICOS Ó REACCIÓN DE FASE AGUDA

- Los mediadores inflamatorios también inducen una respuesta sistémica, que acompaña a todos los fenómenos locales.
- EFFECTOS SISTÉMICOS**
- ALTERACIONES EN LOS PARÁMETROS SANGUÍNEOS Ó HEMATOLÓGICAS**

EFFECTOS SISTÉMICOS

- PIREXIA:** Algunas citoquinas fundamentalmente las citoquinas proinflamatorias IL-1 y TNF α , al estar dotadas de una propiedad conocida como **pirógeno endógeno**. Actúan sobre neuronas propiciando en ellas la **síntesis de prostaglandinas (PGE2)** que difunden hacia el hipotálamo donde se localiza el **centro termorregulador** y activan los **mecanismos de termogénesis**, con la consiguiente elevación de la temperatura corporal.
- La fiebre es un **mecanismo defensivo**, ya que **las altas temperaturas favorecen la respuesta del sistema inmune y en cambio perjudican a los patógenos**, que se desarrollan mejor a temperaturas bajas.
- Se acompaña de otros síntomas, **taquicardia, escalofríos, anorexia etc.**

La respuesta sistémica implica asimismo

- un aumento en la síntesis de **hormonas esteroides** (hormonas de estrés)
- las **proteínas de fase aguda**, que se fabrican en el **hígado** y
- movilización de leucocitos en médula ósea**

Respuesta inflamatoria

El macrófago activado por los microorganismos secreta citoquinas que también ejercen efectos sistémicos

Citoquinas: IL-1, IL-6, TNF α and IL-12, IL-18

IL-1, IL-6, TNF α → Activación de células NK → Inducción de la diferenciación de células T CD4 al fenotipo Th1

IL-12, IL-18 → Activación de células NK → Inducción de la diferenciación de células T CD4 al fenotipo Th1

Respuesta de fase aguda: Síntesis de Proteínas de Fase Aguda, Movilización de neutrófilos, Aumento de la temperatura corporal

Efectos sistémicos: HIGADO (Síntesis de Proteínas de Fase Aguda), MEDULA ÓSEA (Movilización de neutrófilos), HIPOTÁLAMO (Aumento de la temperatura corporal)

El patógeno induce la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α por los macrófagos, estimulando la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos

Hígado: Proteína Amiloide sérica, Proteína C-reactiva, Fibrinógeno, Post. Unión negativa

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

Se ha propuesto una definición: el «**SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)**» que incluiría la respuesta orgánica sistémica grave a diferentes agresores.

En esta concepción, se define **SEPSIS** como el SIRS secundario a una infección.

CRITERIOS de SIRS incluyen la presencia de dos o más de los siguientes datos:

- a) temperatura superior a 38 o inferior a 36 °C;
- b) frecuencia cardíaca superior a 90 lat/min;
- c) frecuencia respiratoria superior a 20 resp/min, y
- d) recuento leucocitario superior a 12.000/ μ l, inferior a 4.000/ μ l o porcentaje de cayados superior al 10%

Causas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

Infección: Bacteriemia, Fungemia, Viremia, Parasitemia, Otros

Sepsis: Bacteriemia, Fungemia, Viremia, Parasitemia, Otros

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Pancreatitis, Quemaduras, Isquemia, Politraumatismo, Shock hemorrágico, Lesión orgánica mediada inmunológicamente, Administración exógena de mediadores de la inflamación, Otros

ALTERACIONES EN LOS PARÁMETROS SANGUÍNEOS Ó HEMATOLÓGICAS

- PROTEÍNAS DE FASE AGUDA** Bajo la denominación global de reactantes de fase aguda ó proteínas de fase aguda se incluyen una serie de **proteínas plasmáticas cuyos niveles sufren modificaciones durante el desarrollo de la inflamación**, su concentración plasmática se modifica **al menos un 25%** como consecuencia de la **acción de las citocinas proinflamatorias**.
- Tienen funciones diversas, reguladoras de la inflamaci y reparadoras como el fibrinógeno
- La medida de estas proteínas se utiliza en la **práctica como índice de actividad inflamatoria**.
- El reactante de fase aguda **positivo más útil en la práctica clínica es la proteína C reactiva (PCR)**, ya que, al ser muy sensible, **sus niveles circulantes aumentados están estrechamente relacionados con el grado de inflamación**, y su determinación seriada permite conocer la **evolución del proceso inflamatorio**.

El patógeno induce la producción de IL-1, IL-6 y TNF-α por los macrófagos, estimulando la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos.

LA VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR Ó VSG **ESTÁ AUMENTADA**

- Se mide colocando sangre anticoagulada en un tubo especial. El principal factor determinante de la VSG es la **formación de agregados de hematíes**, haciendo que **sedimenten de forma más rápida**, lo que depende de dos factores principales: el **número de hematíes** (que tiene una relación inversa) y la presencia de **moléculas plasmáticas** que evitan la repulsión entre los hematíes. Por est motivo, **la VSG aumenta**
- en la **anemia** (menor repulsión entre los hematíes)
- en la **inflamación**, ya que muchos reactantes de fase aguda **contrarrestan la repulsión de los hematíes**

Para que se produzca la sedimentación de los glóbulos rojos debe aparecer una adherencia de los mismos y la formación de conglomerados y cuanto más grande sea el tamaño de los mismos, más elevada se encontrará la velocidad de sedimentación.

Los glóbulos rojos se han sedimentado, dejando de plasma en la parte superior del tubo. Reading: 18 mm / hora [Tiempo: una hora]

EDAD Y SEXO	RANGO DE REFERENCIA (mm)
Edad menor de 50 años	0 a 15
Varones	0 a 20
Mujeres	0 a 20
Edad mayor de 50 años	0 a 20
Varones	0 a 20
Mujeres	0 a 30

LEUCOCITOSIS

- Aumento de leucocitos en sangre periférica**
- Hay que tener en cuenta que cuando los fenómenos inflamatorios son muy intensos, ej. Sepsis, puede producirse **leucopenia y neutropenia** debido al paso masivo de leucocitos circulantes hacia el tejido afectado
- La leucocitosis puede ser
 - neutrofílica ó neutrofilia**, con aumento de neutrófilos, si hay infección bacteriana,
 - con **linfocitosis** si la infección es vírica y
 - con **eosinofilia** si hay infestación por parásitos

PROCALCITONINA PCT

- Además de la información global –índice de actividad inflamatoria–, se ha identificado una molécula –**procalcitonina**– cuya elevación plasmática traduce un agente etiológico concreto, permitiendo en algunas situaciones clínicas una **orientación sobre la naturaleza del factor agresor**.
- Se usa en la Sepsis ó SIRS por infección, para **SABER LA ETIOLOGÍA**:
 - si es **por infección bacteriana la PCT se eleva, proporcionalmente a la gravedad** de la misma.
 - Si la infección es **vírica ó es un SIRS no infeccioso la PCT no se eleva**.
- Se usa también como **PRONÓSTICO**, a **mayor elevación peor pronóstico**,
- y para **SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO**: si el **tratamiento es eficaz la PCT desciende** y cuando la PCT disminuye en cierta proporción indica que el tratamiento puede finalizar.

2.3.4 LA EVOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN

- LA RESOLUCIÓN Y REGENERACIÓN TOTAL** del tejido lesionado es posible en **tejidos** cuyas células tienen **capacidad** para dividirse y proliferar, como la piel, las mucosas o determinados parénquimas, como el hepático.
- LA EVOLUCIÓN CRÓNICA** de la inflamación se produce por la **persistencia del antígeno** causante de la misma, debido a **exposición continua** al antígeno, **Incapacidad para eliminar el antígeno**, **reacciones inmunitarias** (alergias, autoinmunidad) etc.
- Dos formas de manifestarse la inflamación crónica son **los granulomas y la amiloidosis sistémica**

GRANULOMA

- Lesión ó masa con células inmunes de naturaleza inflamatoria crónica.**
- El conjunto de
 - macrófagos,
 - células epiteloides (derivadas de macrófagos persistentemente activados)
 - célula gigantes multinucleadas ó de Langhans por fusión de las anteriores y
 - una corona de linfocitos
- configura el **patrón inflamatorio crónico de la masa de naturaleza inflamatoria denominada GRANULOMA**.
- Hay dos tipos
 - Granulomas inmunitarios**: por ej en infecciones crónicas como tuberculosis (granuloma tuberculosos), en las **alergias tipo eczema de contacto** (Hipersensibilidad tipo IV)
 - Granuloma de cuerpo extraño**: se forman alrededor de materiales exógenos, ej. una sutura.

LA REPARACIÓN

- La fase final de la inflamación consiste en la **eliminación causal** (si es posible) y en **la reparación de las lesiones tisulares**
- La reparación de las células parenquimatosas es posible en la mayor parte de los tejidos, con excepción de aquellos constituidos por células posmitóticas irreversibles (miocardio y sistema nervioso).
- La forma habitual de reparación del tejido conjuntivo es la **FIBROGÉNESIS, formándose una cicatriz**. La *fibrogénesis* puede definirse de forma simple como el **proceso de sustitución de un tejido normal por una acumulación de fibroblastos y productos derivados de los mismos con aumento en la cantidad de colágeno en los tejidos**.
- Es importante no confundir la fibrogénesis (proceso dinámico y potencialmente reversible) con la **FIBROSIS** incremento en exceso no reversible del contenido de colágeno en un órgano. La fibrosis irreversible puede ocasionar diversas consecuencias nocivas, que dependerán del tejido afectado, **tejido fibroso no funcionante, estenosis y obstrucciones u otras**

Signos Cardinales de la Inflamación

HASTA AQUÍ
LA
INFLAMACIÓN

