

Inflamación, fagocitosis, opsonización y fiebre

1. Explicar cómo actúan los mecanismos de defensa de segunda línea.

Objetivos

INFLAMACIÓN

La respuesta inmune se divide en **natural** o **innata** y en **específica** o **adaptativa**. La primera es inespecífica o con especificidad relativa, no tiene memoria y se integra por barreras físicas y químicas como la piel, mucosas, lisozima, etc., proteínas sanguíneas como las que integran el sistema del complemento, mediadores químicos de la inflamación y células fagocíticas y citocidas naturales. En la respuesta específica o adaptativa participan los linfocitos y los anticuerpos (tabla 11-1).

Ante la presencia de microorganismos infectantes en los tejidos del huésped se inicia una serie de “eventos” para tratar de contrarrestar al invasor. Algunos son la **inflamación**, la **respuesta fagocitaria** y la liberación de **citoquinas**, la activación de células de defensa y de los sistemas amplificadores de la respuesta inmune (Tabla 11-2). Para que todos los elementos celulares y humores de defensa entren en acción, es necesario que lleguen al sitio donde se requieren y ahí cumplan con varias funciones, especialmente deshacerse de los agentes patógenos. Para esto es necesario transportar rápidamente células y elementos proteicos a través de los vasos sanguíneos, los cuales se modifican para facilitar y acelerar el transporte de los elementos de defensa. El primer paso, una vez identificada la presencia del patógeno, es la **vasodilatación**, con la que aumenta la velocidad de llegada de los leucocitos y otros elementos al área afectada. Una vez que los elementos de defensa llegan al sitio, es necesario “abrir salidas” de los vasos sanguíneos, para que los leucocitos y los otros elementos salgan a los tejidos. Para esto se lleva a cabo un **aumento de la permeabilidad vascular**: cambian una serie de circunstancias en la pared del vaso que permiten que separe sus células en el sitio específico, habilitando así que salgan líquidos con elementos proteicos y celulares. La salida de estos productos del vaso al tejido se llama **exudación**, y al líquido liberado del espacio vascular, rico en proteínas y elementos varios, se le denomina el **exudado**, a diferencia del líquido que se filtra de los vasos con contenido proteico muy bajo y sin mayores elementos, que se conoce como **trasudado**.

En ese líquido en forma de plasma van los elementos de defensa que se necesitan para contrarrestar al agente patógeno, de tal manera que se diseminan en todo el territorio que está invadido; con este aumento de permeabilidad también llegan los leucocitos. La acción de la salida de los leucocitos a través de la pared vascular se llama **diapédesis**. En el flujo vascular, los leucocitos se van hacia la pared de los vasos sanguíneos, deslizándose hacia afuera a través de los espacios de la pared vascular; del lecho vascular sale también una proteína muy importante llamada **fibrina** (Tabla 11-4).

Los cambios vasculares que hacen posible los fenómenos arriba citados se pueden resumir así: se inicia con **vasoconstricción**

La respuesta inmune se divide en **natural** o **innata** y en **específica** o **adaptativa**. Los “eventos” para contrarrestar al invasor son: **inflamación**, **respuesta fagocitaria**, liberación de **citoquinas**, activación de células y de sistemas amplificadores.

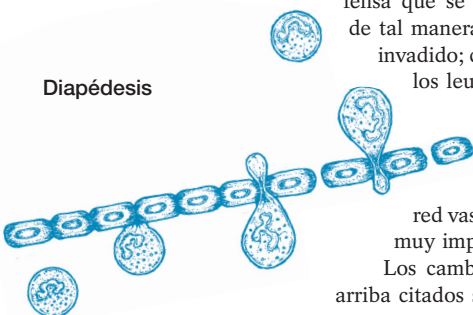
El primer paso, una vez identificada la presencia del patógeno, es la **vasodilatación**, que aumenta la velocidad de llegada de los elementos de defensa.

Aumento de la permeabilidad vascular: permite que en el sitio específico salgan líquidos con elementos proteicos y celulares.

Exudado: líquido rico en proteínas y elementos varios. **Trasudado**: líquido que se filtra con contenido proteico muy bajo. La salida de los leucocitos a través de la pared vascular se llama **diapédesis**.

Los cambios vasculares son: **vasoconstricción arteriolar**, **vasodilatación** con apertura de **lechos capilares**, retraso en la circulación con aumento en la permeabilidad, salida de líquido y salida de las células de defensa del vaso.

Diapédesis



Los leucocitos fuera de los vasos hacen la **quimiotaxis** y se concentran en el tejido. Ahí fagocitan, liberan **mediadores químicos** y de **radicales de oxígeno**, el medio se modifica y se acidifica, lo cual ayuda a controlar la invasión. El complemento hace que los procesos se magnifiquen. Participan diferentes mediadores, como las **prostaglandinas**.

La **inflamación** se traduce en datos clínicos como **hiperemia**, **hipertermia**, **edema** y **dolor**. Se destruyen células leucocitarias y células invasoras.

ción arteriolar de muy poca duración, seguida por vasodilatación inicial a nivel arteriolar, apertura de nuevos **lechos capilares** en la zona de lesión o agresión por invasión de patógenos, retraso en la circulación con aumento en la permeabilidad de la microvasculatura, salida de líquido, marginación de leucocitos, adherencia de leucocitos al endotelio, rodamientos de los leucocitos y salida de las células de defensa del vaso.

Una vez que los leucocitos se encuentran fuera de los vasos, migran por los tejidos mediante la **quimiotaxis**, que es una locomoción orientada por un gradiente químico, hasta alcanzar y concentrarse en el tejido de lesión. Ahí fagocitan los elementos extraños, destruyen microorganismos, degradan tejido necrótico, eliminan antígenos extraños, producen la agresión tisular por liberación de enzimas, liberan **mediadores químicos** y de **radicales de oxígeno** con acción tóxica y prolongan el proceso inflamatorio.

Con todos estos elementos se trata de delimitar o cercar la zona, para evitar que el agente invasor se extienda más allá de ese territorio. La fibrina delimita la zona y las células de defensa con los otros elementos atacan directamente el agente patógeno. Todo esto hace que el medio adquiera características diferentes. El resultado de la muerte de células de defensa y de bacterias, los restos celulares, además de todos los elementos que ya se han liberado de los propios leucocitos, más algunas enzimas que se liberan por la ruptura de las células, hace que el pH del ambiente local se modifique y se acidifique, situación que también ayuda a controlar la invasión.

Junto con las células de defensa participantes en la inflamación, está el complemento, el cual, como veremos en otro capítulo, hace que los procesos se magnifiquen. En general participan diferentes mediadores, algunos presentes directamente en el plasma, otros dentro de las células y otros más son producidos ante la estimulación, como parte de los fenómenos participantes en la inflamación. Ejemplo de esto son las **prostaglandinas**, que tienen participación fundamental en este proceso (Tabla 11-5)

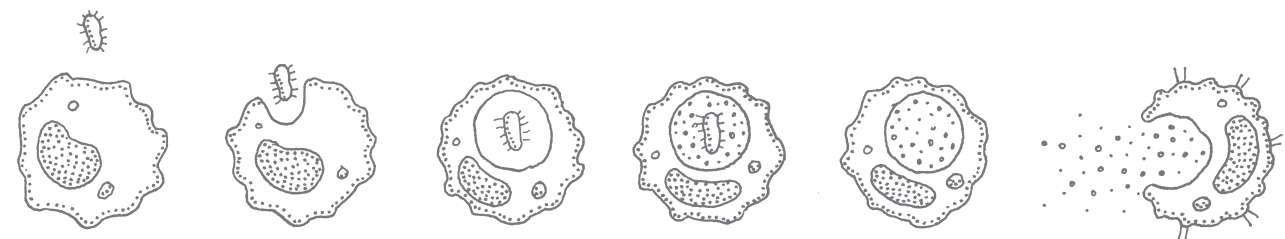
La **inflamación** es un fenómeno biológico extraordinario que se traduce en datos clínicos como **hiperemia**, **hipertermia**, **edema** y **dolor**, es decir, rubor, calor, tumor y dolor, respectivamente —los cuatro datos cardinales de la inflamación. Se dice que en la inflamación hay hiperemia por la vasodilatación y llegada de un mayor flujo sanguíneo a la zona, lo que hace que ésta se ponga de color rojo. Si a ese sitio llega más sangre hay mayor temperatura, además de que se libera calor por los fenómenos biológicos que se dan en el proceso. La extravasación de los líquidos que han salido del lecho vascular hacia el tejido se acumulan allí, y esto hace que aumente de volumen y se forma el edema o tumoración. Hay dolor porque el aumento de volumen de los tejidos como consecuencia del acúmulo de estos productos hace que se estimulen los receptores nerviosos al dolor (Tabla 11-21).

Durante todo este proceso se destruyen células leucocitarias y células invasoras, los restos celulares y los líquidos lentamente se reabsorben, luego llegan células especializadas en “limpiar” el terreno de batalla, que son los macrófagos, hasta que un tiempo después el territorio queda libre de los elementos residuales de la inflamación y la destrucción del agente patógeno.

FAGOCITOSIS

La **fagocitosis** es un proceso que llevan a cabo los **monocitos** y los macrófagos, células que forman parte del sistema fagocítico mononuclear. Estas células son capaces de ingresar a su interior elementos figurados del medio inflamado. Las células con estas propiedades son abundantes en la sangre y en los tejidos.

La médula ósea genera las células del **sistema fagocítico mononuclear**, que maduran morfológica y funcionalmente. El monocito circula y llega a los tejidos, donde se convierte en macrófago, con diferentes nombres: **macrófagos alveolares**, **células de Kupffer**, **microglia**, **osteoclastos** y **células dendríticas**. Estas células dendríticas pueden ser interdigitantes, que se localizan en ganglios linfáticos y bazo, o en la epidermis donde



Fagocitosis

se les conoce como **células de Langerhans**. El otro tipo de células dendríticas son las **células dendríticas foliculares**, que se encuentran en los ganglios linfáticos, tejido linfoide asociado a mucosas y en el bazo, a nivel de los centros germinales de los folículos linfoides (Tabla 11-22).

Los fagocitos participan en diferentes acciones en la respuesta inmune, como son la interacción con linfocitos, fagocitosis de elementos extraños, elementos propios lesionados o muertos y elementos cubiertos por proteínas del complemento, fabricación de **citoquinas** para participar en la inflamación e inducir la aparición de fiebre, y producción de factores de crecimiento para la restauración de tejidos y vasos.

Para que la fagocitosis se dé, se tiene que cumplir con los siguientes pasos (Tabla 11-24): fijación, endocitosis, digestión y exocitosis.

El proceso inicia con el reconocimiento del cuerpo extraño, así como la **fijación**, que consiste en que una célula extraña (o partícula) se queda adherida o fija a la superficie del macrófago o fagocito. Luego, el fagocito produce unas elongaciones de su membrana citoplásmica hasta que engloba ésta (englobamiento), y finalmente separa la membrana citoplásmica, dejando en el interior una vacuola que contiene al extraño. Este ingreso del elemento extraño se conoce como **endocitosis**. La vacuola formada de la misma membrana citoplásmica de la célula contiene al agente o elemento fagocitado, mismo que mantiene aislado del contacto con el citoplasma. Esta vacuola se llama **fagosoma**.

El paso que sigue de la fagocitosis es la **digestión**, que puede ser **de granulación** o **de destrucción**. En el interior de la célula fagocítica hay otras partículas que también están formadas por membranas citoplásmicas y que contienen enzimas líticas degradativas en gran cantidad —estas estructuras reciben el nombre de **lisosomas**. Las vacuolas de enzimas se juntan al fagosoma y las membranas de ambas se fusionan, haciendo que se forme una sola vacuola llamada **complejo fagolisosomal**, entrando así las enzimas en contacto con el agente patógeno que está en el interior. Las enzimas actúan sobre los microorganismos, destruyéndolos, digiriéndolos y degradándolos de estructuras complejas a estructuras más simples. Las proteasas actúan sobre las proteínas y las destruyen como una digestión. Cuando ya está destruido el agente patógeno, la vacuola se adhiere nuevamente a la superficie celular, se fusiona a la membrana y se abre al exterior liberando los detritos; a eso se le conoce como **exocitosis**, es decir, lanzar al exterior lo que estaba adentro. Entre otros productos liberados puede haber enzimas lisosomales, metabolitos activos del oxígeno, productos del metabolismo del ácido araquidónico, etc. Estos elementos se convierten en productos mediadores de lesión tisular y del endotelio vascular, además de que amplifican la inflamación. La fagocitosis es un fenómeno biológico dirigido a destruir al agente invasor y es un proceso fundamental en la sobrevivencia. Tiene un papel indispensable en la defensa frente a infecciones, siendo absolutamente necesaria para la destrucción de agentes patógenos (Tabla 11-23).

OPSONIZACIÓN

Se llama opsonización al fenómeno en el que entran en juego las **opsoninas**, que son anticuerpos que se adhieren a la superficie de un agente microbiano, haciendo que sea más fácilmente fagocitado. Hacen más eficiente y más rápido el fenómeno de la fagocitosis, de tal manera que además de ser más veloz y sea mayor el número de los agentes fagocitados; por lo tanto, la opsonización efficientiza la fagocitosis. Las opsoninas más importantes son las **inmunoglobulinas G** en su porción Fc, la porción del sistema de complemento **C3b** activada y las **lectinas**, que son proteínas plasmáticas de fijación en carbohidratos, que también se conocen con el nombre de colectinas (Tablas 11-28 y 11-29).

En la inflamación se incrementa considerablemente el número de células fagocíticas en comparación con los residentes habituales en ese tejido. Además, estas células son mucho más activas en respuesta a estímulos quimiotácticos. También aparecen las opsoninas, con lo que se potencializa la acción fagocítica, tratando de controlar la invasión microbiana.

INTERFERÓN

El **interferón** es un componente circulante en la sangre que llega a través de la circulación al sitio donde se puede necesitar. Aunque todavía no es del todo bien conocido, se trata de un sistema proteínico de origen leucocitario, con una actividad muy particular: actúa sobre el virus específicamente, neutralizando su actividad e impidiendo que invada células del huésped (Tabla 11-30).

FIEBRE

Uno de los procesos más evidentes como parte de la inflamación aguda es la fiebre, la cual es resultado de la participación de mensajes humorales que desencadenan respuestas endócrinas complejas, con la liberación de múltiples mediadores químicos. Es un proceso que va más allá del problema de la infección: no sólo hay aumento de temperatura por una infección, sino que las variaciones térmicas se deben a muchas diferentes causas, como es el simple hecho de exponerse a los rayos del sol, lo que aumenta la temperatura de un organismo (Tabla 11-31). Cualquier actividad física

Las células dendríticas pueden ser interdigitantes o **foliculares**. Los fagocitos tienen acciones de interacción con linfocitos, fagocitosis, fabricación de **citoquinas** y producción de factores de crecimiento.

La fagocitosis tiene los siguientes pasos: fijación, endocitosis, digestión y exocitosis.

Fijación: una célula extraña (o partícula) se queda fija al macrófago. Luego, la engloba, dejando en el interior una vacuola que contiene al extraño.

La membrana que contiene al agente o elemento fagocitado se llama **fagosoma**. Las vacuolas de enzimas se juntan al fagosoma formando el complejo fagolisosomal. Las enzimas actúan sobre los microorganismos, destruyendo los productos liberados. Puede haber enzimas lisosomales, metabolitos activos del oxígeno, productos del metabolismo del ácido araquidónico.

Opsonización: fenómeno que hace más eficiente la fagocitosis. Las opsoninas más importantes son las **inmunoglobulinas**, complemento **C3b** y las **lectinas**.

Interferón: sistema proteínico de origen leucocitario, actúa sobre el virus neutralizando su actividad e impidiendo que invada células del huésped.

Fiebre: resultado de la participación de mensajes humorales que desencadenan respuestas endócrinas complejas. La temperatura del cuerpo humano se mantiene en alrededor de 36.5°C (+/- 0.5).

Por un ajuste fisiológico cuando el punto establecido por el **centro termorregulador hipotalámico** es “cambiado” hacia arriba, la temperatura sube, y a esto se le llama fiebre.

Las elevaciones de temperatura habituales en los procesos infecciosos pocas veces exceden los 40-41°C; temperaturas por arriba de los 41°C son indicativas de hiperpirexia. Temperaturas de alrededor de 43°C son generalmente irreversibles y mortales.

La fiebre es una respuesta del huésped que le es benéfica. La fiebre acompaña casi siempre a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos y protozoarios, y a veces a infecciones por helmintos en sus fases tisulares.

Pirógenos: sustancias que inducen fiebre. Entre estas sustancias están: **lipopolisacáridos**, polímeros de acetilglucosamina, N-acetilmuromato y el tetrapéptido del peptidoglucan, enterotoxinas, toxina eritrogénica y ciertos polisacáridos.

Los lipopolisacáridos son componentes intracelulares de la pared celular de las bacterias gramnegativas. El lípido “A” es el responsable por la pirogenicidad. Los lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas) se introducen a los tejidos, muestran una fuerte tendencia a adherirse a los leucocitos, y determinan la síntesis de un “**pirógeno endógeno**”. Los productos que tienen una acción de pirógenos endógenos primarios son las **interleucinas 1 y 6**, el **factor de necrosis tumoral alfa** y algunos **interferones**.

aumenta la temperatura, por lo que no podemos simplemente hablar de la fiebre como un mecanismo de defensa específico contra la infección, ya que se produce debido a otras circunstancias.

La temperatura del cuerpo humano se mantiene en alrededor de 36.5°C (+/- 0.5), por un ajuste fisiológico del sistema termorregulador en el **hipotálamo**, que controla un delicado balance entre generación y disipación de calor. La generación del calor es producida por el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, así como por la actividad muscular y de todo el cuerpo.

La pérdida de calor ocurre por radiación, conservación y evaporización, esencialmente por el flujo de la sangre periférica en la piel, por la transpiración y por las vías respiratorias.

Hay variaciones térmicas durante el día y por el tipo de ejercicio que hace el individuo. Pero se mantiene dentro de los límites del punto fijado por el hipotálamo. Desde el punto de vista fisiológico, cuando el punto establecido por el **centro termorregulador hipotalámico** es “cambiado” hacia arriba, la temperatura sube, y a esto se le llama fiebre. Clínicamente se llama fiebre a cualquier temperatura por encima de 37.5°C medida en cavidad oral, o 38.4°C tomada en el recto con un termómetro clínico. Es importante aclarar que aun con ese cambio de punto termostático en el hipotálamo el balance entre generación y pérdida de calor sigue ocurriendo un poco cargado hacia la pérdida.

Por lo anterior, es necesario distinguir entre **fiebre** e **hiperpirexia**. Las elevaciones de temperatura habituales en los procesos infecciosos pocas veces exceden los 40-41°C, excepto cuando el sistema nervioso central es afectado, cambiándose el punto termostático del hipotálamo hacia abajo del nivel normal. Por el contrario, temperaturas por arriba de los 41°C son indicativas de hiperpirexia. Ésta consiste en la elevación de la temperatura corporal sin la participación del centro termorregulador hipotalámico. Los estados hiperpiréticos son observados en pacientes con hemorragias subaracnoideas o intracerebrales y también bajo condiciones de exposición excesiva al calor o generación excesiva de éste, acompañados de una pobre disipación térmica, como en la insolación. Temperaturas de alrededor de 43°C son generalmente irreversibles y por lo tanto, mortales. Como se podrá imaginar, el manejo terapéutico de una fiebre es totalmente diferente al de la hiperpirexia. Diversos grupos de investigadores han demostrado que la fiebre es una respuesta del huésped que le es benéfica. Usando peces dorados (*Carassius auratus*) infectados con *Aeromonas hydrophila*, habitualmente mueren cuando se les mantiene en una cámara termorregulada a 28°C, que es su temperatura normal, y el 100% sobrevive cuando se les permite termorregularse en una cámara de agua a 37°C. Esto se debe a que los peces no pueden mantener su propia temperatura interna (son ectotérmicos) y responden a sus infecciones (y fiebres) buscando temperaturas ambiente más altas que igualan a su temperatura interna.

La fiebre acompaña casi siempre a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos y protozoarios, y a veces a infecciones por helmintos en sus fases tisulares. La fiebre también es producida por patologías de origen inmunológico, por complejos antígeno-anticuerpo o células linfoides sensibilizadas para ciertos antígenos depositados en los tejidos. Frecuentemente los antígenos no son de origen microbiano, sino componentes de nuestro propio organismo, como en las llamadas enfermedades de la colágena, entre otras. La fiebre también acompaña a otros procesos clínicos, tales como infarto del miocardio, procesos inflamatorios no específicos, hemorragias internas y abscesos estériles. Todo esto quiere decir que hay diversas sustancias que inducen fiebre, además de los componentes bacterianos conocidos como “**pirógenos microbianos**”.

Virtualmente todos los microorganismos tienen componentes que producen fiebre. Entre estas sustancias están: los **lipopolisacáridos** de las bacterias gramnegativas (**endotoxinas**), los polímeros de acetilglucosamina, N-acetilmuromato y el tetrapéptido del peptidoglucan de las paredes celulares de las bacterias grampositivas, las enterotoxinas de los estafilococos, la toxina eritrogénica del estreptococo del grupo “A”, y ciertos polisacáridos y proteínas producidos por rickettsias, virus y hongos. La forma como estos compuestos inducen fiebres puede ser ejemplificado por las llamadas endotoxinas de las bacterias gramnegativas.

Los lipopolisacáridos son componentes intracelulares de la pared celular de las bacterias gramnegativas. El componente llamado lípido “A” es el responsable por la pirogenicidad y la toxicidad de esta sustancia bacteriana y por su papel en el choque por sepsis bacteriana.

Los lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas) de las bacterias gramnegativas están distribuidos en todos los ambientes, en bacterias del suelo, aire, agua y los alimentos animales, además de estar presentes en la flora bacteriana intestinal, vaginal y bucofaríngea, y contaminando materiales y productos diversos preparados por el hombre.

Cuando los lipopolisacáridos se introducen a los tejidos, incluyendo la sangre, muestran una fuerte tendencia a adherirse a los leucocitos, y en particular, a los macrófagos. Al recibir el lípido “A” en su membrana, éstos sufren alteraciones que determinan la síntesis de un “**pirógeno endógeno**” que se ha reconocido como idéntico a la interleucina 1 (IL-1). Se considera que los productos que tienen una evidente acción de pirógenos endógenos primarios son las **interleucinas 1 y 6**, el **factor de necrosis tumoral alfa** y algunos **interferones**. La adhesión sobre los macrófagos de complejos inmunes en combinación con el complemento también genera IL-1, al igual que otras sustancias pirogénicas, como ciertas **linfocinas** producidas por linfocitos “T” inmunocom

prometidos, como en las hipersensibilidades inmunológicas.

Una vez secretada la IL-1 por los macrófagos, entra rápidamente a la circulación e interactúa con las neuronas termosensibles del área preóptica del hipotálamo anterior. Acto seguido, la temperatura corporal empieza a elevarse en el término de cinco a diez minutos en animales experimentales, y en unos 20 minutos en el humano. No se conocen bien los eventos por medio de los cuales la IL-1 sube el punto termostático del hipotálamo y como influencia de las respuestas vasculares (vasodilatación) y musculares (escalofrío) que se presentan durante el episodio febril (Tablas 11-31, 11-32, 11-33 y 11-34).

Tan pronto surge esta respuesta febril, aparecen en la sangre y en los tejidos linfáticos nuevos productos celulares, comúnmente llamados “**proteínas de choque**”, que tienen la función de bloquear la producción de fijación del pirógeno endógeno (IL-1). Las neuronas termorresistentes en el hipotálamo posterior, aparentemente en respuesta al nuevo punto termostático elevado, empiezan a actuar sobre las neuronas termosensibles que respondieron a la IL-1, forzándolas a bajar el punto termostático, lo que hace que se regrese a la temperatura normal, a menos que los macrófagos sigan produciendo IL-1, en el caso de que la infección siga. Los antipiréticos no actúan en la producción del pirógeno endógeno (IL-1), sino sobre la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo, sustancias que son pirogénicas.

Las **citocinas periféricas** también pueden inducir la presencia de fiebre, por acción a nivel cerebral, penetrando a través de sitios donde no es eficiente la barrera hematoencefálica, o bien, atravesando la barrera hematoencefálica mediante mecanismos de transporte, por liberación de mediadores que activan la vasculatura cerebral y por estimulación cerebral a través del nervio vago.

Actualmente queda poca duda de que la respuesta febril es benéfica para el huésped en las infecciones. Anteriormente se mencionaron los experimentos en peces, pues lo mismo pasa con las iguanas: si se inyectan microbios en el tejido linfático y se evita la fiebre terapéuticamente, los microbios se diseminan a la sangre y a los tejidos; mientras que si se deja cursar la fiebre, la infección se circunscribe y no se produce bacteriemia.

Por otro lado, la IL-1, además de pirogénica, es un factor madurador y estimulador de la reproducción de linfocitos “T” a través de la producción de IL-2, especialmente de aquellas clonas que responden específicamente a los antígenos presentados por los macrófagos. Por cada grado de incremento de temperatura corporal, la producción de IL-1 por parte de los macrófagos incrementa de 100 a 200 veces, con efecto directo sobre la proliferación linfocitaria y su efecto inmunológico específico.

Se puede decir que hay un gran cuerpo de evidencia científica que indica que la fiebre no sólo incrementa la fagocitosis y otras funciones no específicas del sistema inmune celular, sino que además es un activador y amplificador del sistema inmune específico, mediado por células y anticuerpos, al estimular la respuesta inmune linfocitaria por la IL-1 liberada por los macrófagos. Cuando la elevación de la temperatura se presenta en unos cuantos grados centígrados (de uno a cuatro), la fiebre incrementa la eficiencia de las células leucocitarias, ya que hace que su capacidad destructora sea mayor, y por otro lado, aparentemente hace más lenta la multiplicación de los microorganismos.

Puede verse que estos mecanismos de segunda línea son más complejos que los de primera línea, e involucran células fagocitarias y células del sistema linfocítico que producen sustancias más específicas, ya relacionadas con las defensas de tercera línea, que se abordarán en seguida. Todos están entrelazados para lograr un bien común: eliminar los microbios que nos infectan y enferman.

La IL-1 interactúa con las neuronas termosensibles del área preóptica del hipotálamo anterior. Tan pronto surge esta respuesta febril, aparecen **proteínas de choque**. Las neuronas termorresistentes en el hipotálamo posterior empiezan a actuar sobre las neuronas termosensibles forzándolas a bajar el punto termostático. Las **citocinas periféricas** pueden inducir la presencia de fiebre.

La respuesta febril es benéfica para el huésped. La IL-1 es un factor madurador y estimulador de la reproducción de linfocitos “T”. La fiebre incrementa la fagocitosis y es un activador y amplificador del sistema inmune específico. La fiebre incrementa la eficiencia de las células leucocitarias y hace más lenta la multiplicación de los microorganismos.

Resumen

Inflamación, fagocitosis, opsonización y fiebre

La respuesta inmune se divide en respuesta natural o innata y respuesta específica o adaptativa. La respuesta a una infección produce inflamación, respuesta fagocitaria y liberación de citoquinas, activación de células de defensa y de los sistemas amplificadores de la respuesta inmune. La inflamación se acompaña de vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, salida de leucocitos a través de la pared vascular (diapédesis) y también sale fibrina. A continuación se presentan las células que provocan quimiotaxis, hasta alcanzar y concentrarse en el tejido de la lesión, donde fagocitan los elementos extraños, destruyen microorganismos, degradan tejido necrótico, destruyen antígenos extraños, producen la agresión tisular por liberación de enzimas, liberan mediadores químicos y de radicales de oxígeno con acción tóxica y prolongan el proceso inflamatorio.

Otros participantes en la inflamación son complemento, diferentes mediadores, prostaglandinas, etc.

La inflamación se traduce en hiperemia, hipertermia, edema y dolor.

Los monocitos maduran y se convierten en macrófagos (histiocitos), con diferentes nombres: macrófagos alveolares, células de Kupffer, microglia, osteoclastos y células dendríticas. Los fagocitos participan en diferentes acciones de la respuesta inmune: interacción con linfocitos, fagocitosis, fabricación de citoquinas y producción de factores de crecimiento.

Pasos de la fagocitosis: fijación, endocitosis, digestión y exocitosis.

Opsonización: fenómeno en el que las opsoninas se adhieren a la superficie de un agente microbiano, haciendo que sea más fácilmente fagocitado. Las opsoninas más importantes son inmunoglobulinas G porción C3b del complemento activada y las lectinas.

El interferón es un sistema proteínico de origen leucocitario que actúa sobre el virus, neutralizando su actividad e impidiendo que invada células.

Uno de los procesos más evidentes como parte de la inflamación aguda es la fiebre, la cual es resultado de la participación de mensajes humorales que desencadenan respuestas endócrinas complejas. La temperatura del cuerpo humano es regulada en el hipotálamo. Las elevaciones de temperatura habituales en los procesos infecciosos pocas veces exceden los 40-41°C. Temperaturas por arriba de 41°C son indicativas de hiperpirexia. La fiebre es una respuesta del huésped que le es benéfica. Las sustancias de componentes bacterianos que inducen fiebre son los “pirógenos microbianos”, como los lipopolisacáridos (endotoxinas), los polímeros de acetilglucosamina, N-acetilmuromato y el tetrapéptido del peptidoglucan, la toxina eritrogénica y ciertos polisacáridos y proteínas. El “pirógeno endógeno” se ha reconocido como idéntico a la interleucina 1 (IL-1). Se consideran con acción de pirógenos endógenos primarios a las interleucinas 1 y 6, el factor de necrosis tumoral *alfa* y algunos interferones.

Las citocinas periféricas pueden inducir la presencia de fiebre. La IL-1 además de pirogénica es un factor madurador y estimulador de la reproducción de linfocitos “T”. La fiebre incrementa la fagocitosis y es un activador y amplificador del sistema inmune específico. La fiebre incrementa la eficiencia de las células leucocitarias y hace más lenta la multiplicación de los microorganismos.

Tabla 11-1

Respuesta inmune

- Respuesta natural o innata
- Respuesta específica o adaptativa

Tabla 11-2

La respuesta a una infección produce

- Inflamación
- Respuesta fagocitaria
- Liberación de citoquinas
- Activación de células de defensa
- Activación de los sistemas amplificadores

Tabla 11-3

Las células que participan en la inflamación

- Presentan quimiotaxis
- Se concentran en tejidos
- Fagocitan los elementos extraños
- Destruyen microorganismos
- Degradan tejido necrótico
- Destruyen antígenos extraños
- Producen agresión tisular por liberación de enzimas
- Liberan mediadores químicos
- Liberan radicales de oxígeno con acción tóxica
- Prolongan el proceso inflamatorio

Tabla 11-4

Inflamación

- Vasodilatación
- Salida de plasma
- Edema local
- Fibrina, red que delimita la zona y ocluye vasos linfáticos
- Leucocitos polimorfonucleares
- Fagocitosis
- Acidificación del pH del medio
- Proteasas celulares
- Macrófagos

Tabla 11-5

Participantes en la inflamación

- Bradicina
- Histamina
- Serotonina
- Prostaglandinas
- Leucotrienos
- Citocinas
- Óxido nítrico
- Fragmentos del complemento
- Secuencias de complemento activadas
- Fibrinopéptidos

Tabla 11-6

Citocinas

- Monocinas
- Linfocinas

Tabla 11-7

Monocinas

- Interferón *alfa*
 - incrementa la fagocitosis
 - incrementa la actividad de las células asesinas naturales
 - disminuye la proliferación celular
- Interleucina 1
 - tiene acción quimiotáctica
 - activa linfocitos T
 - participa en la reordenación de receptores de linfocitos T
 - aumenta la producción de linfocitos B
 - favorece la síntesis de inmunoglobulinas
 - estimula la liberación de linfocinas
- Factor de necrosis tumoral *alfa*
 - tiene funciones comunes con la interleucina 1
- Factor estimulador de colonias
 - favorece el aumento de células de defensa

Tabla 11-8

Linfocinas

- Interleucinas de la 2 a la 17
- Factor de necrosis tumoral *beta*
- Interferón *t*

Tabla 11-9

Interleucina 2

- Favorece la producción de células de defensa
- Favorece la producción de linfocinas
- Favorece la producción de anticuerpos

Tabla 11-10

Interleucina 3

- Estimula las células precursoras de células de defensa, eritrocitos y megacariocitos

Tabla 11-11

Interleucina 4

- Estimula linfocitos B
- Estimula la eritropoyesis
- Activa a los macrófagos

Tabla 11-12

Interleucina 5

- Estimula linfocitos B
- Estimula eosinófilos
- Favorece la reorganización de receptores de linfocitos T

Tabla 11-13

Interleucina 6

- Induce la liberación de anticuerpos
- Estimula la formación de proteínas participantes en la fase aguda
- Participa en la diferenciación de células mielocíticas

Tabla 11-14

Interleucina 7

- Estimula linfocitos para maduración a células B
- Estimula linfocitos T
- Estimula megacariocitos

Tabla 11-15

Interleucina 8

- Participa en la migración de células
- Participa en la quimiotaxis de linfocitos T
- Ayuda a la liberación de histamina

Tabla 11-16

Interleucina 9

- Participa en la formación de linfocitos T
- Participa en la formación de mastocitos

Tabla 11-17

Interleucina 10

- Regula las funciones de las células accesorias

Tabla 11-18

Interleucina 11

- Participa en la producción de inmunoglobulina G
- Estimula a los megacariocitos

Tabla 11-19

Interleucinas conocidas recientemente

- Interleucina 12
- Interleucina 13
- Interleucina 14
- Interleucina 15
- Interleucina 16
- Interleucina 17
- Interleucina 18
- Interleucina 19

Tabla 11-20

Interferón t

- Estimula a la actividad a los macrófagos y hace más eficientes sus funciones
- Inhibe la proliferación celular

Tabla 11-21

La inflamación se traduce en

- Hiperemia
- Hipertermia
- Edema
- Dolor

Tabla 11-22

Los monocitos maduran y se convierten en

- Macrófago (histiocito)
- Macrófagos alveolares
- Células de Kupffer
- Microglia
- Osteoclastos
- Células dendríticas

Tabla 11-23

Acciones de los fagocitos

- Interacción con linfocitos
- Fagocitosis
- Producción de citoquinas
- Producción de factores de crecimiento

Tabla 11-24

Fagocitosis

- Fijación
- Endocitosis
- Complejo fagolisosomal
- Digestión y muerte del microorganismo
- Exocitosis

Tabla 11-25

Funciones de los macrófagos

- Citotoxicidad directa de células tumorales
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
- Quimiotaxis
- Fagocitosis
- Muerte de microorganismos en forma intracelular
- Presentación del antígeno

Tabla 11-26

Macrófagos según su activación

- En reposo
- Inflamatorios
- Activados por linfocinas
- Totalmente activados

Tabla 11-27

Enzimas y otras sustancias de las células fagocíticas

- Lisozima
- Mieloperoxidasas
- Hidrolasas ácidas
- Proteasas interferón
- Proteínas catiónicas
- Lactoferrina
- Colagenasa
- Fibronectina

Tabla 11-28

Opsonización

- Recubrimiento del microorganismo que facilita su fagocitosis

Tabla 11-29

Opsoninas más importantes

- Inmunoglobulinas G
- Porción C3b del complemento
- Lectinas

Tabla 11-30

Interferón

- Sistema proteínico de origen leucocitario que actúa sobre el virus neutralizando su actividad e impidiendo que invada células

Tabla 11-31

Fiebre

- Resultado de la participación de mensajes humorales que desencadenan respuestas endócrinas complejas

Tabla 11-32

Fiebre Pirógenos

- Endotoxinas
- Bacterias
- Virus
- Esteroides
- Complejos Ag-Ac
- Linfocitos T
- Interleucinas
- Células tumorales

Tabla 11-33

Pirógenos microbianos

- Lipopolisacáridos (endotoxinas)
- Polímeros de acetilglucosamina
- N-acetilmuromato
- Tetrapéptido del peptidoglucan
- Toxina eritrogénica
- Ciertos polisacáridos y proteínas

Tabla 11-34

Pirógenos endógenos primarios

- Interleucina 1
- Interleucina 6
- Factor de necrosis tumoral *alfa*
- Algunos interferones

Tabla 11-36

Flora microbiana normal. Localización topográfica

- Piel
- Conjuntiva
- Nariz
- Boca
- Faringe
- Intestino
- Genitales
- Mucosa vaginal
- Mucosa urinaria distal
- Meato urinario

Tabla 11-35

Flora microbiana normal

- Puede interferir en la colonización e invasión de patógenos
- Puede inmunizar al huésped contra patógenos
- Se pueden confundir con microorganismos patógenos
- Pueden asumir papel patógeno