



INFLAMACIÓN, FAGOCITOSIS, OPSONIZACIÓN Y FIEBRE

OBJETIVO

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

INTRODUCCIÓN

La inflamación es la forma de manifestarse de muchas enfermedades. Se trata de una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, y está generada por los agentes inflamatorios. La respuesta inflamatoria ocurre sólo en tejidos vascularizados y surge con el fin de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado. Se considera por lo tanto un mecanismo de inmunidad innata, estereotipado, en contraste con la reacción inmune adaptativa, específica para cada tipo de agente infeccioso.

INFLAMACIÓN

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

Ante la presencia de microorganismos infectantes en los tejidos del huésped, se inicia una serie de “eventos” para tratar de contrarrestar a este invasor, como son la **inflamación**, la **respuesta fagocitaria** y la liberación de **citocinas**, así como la activación de células de defensa y de los sistemas amplificadores de la respuesta inmune (cuadro 11-2). Para que todos los elementos celulares y humorales de defensa entren en acción, es necesario que lleguen al sitio donde se requieren y una vez ahí cumplir con varias funciones, especialmente, deshacerse de los agentes patógenos. Para tales efectos es necesario transportar con rapidez 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 lo cual aumenta la velocidad de llegada de los leucocitos y otros elementos al área afectada. Una vez que los

CUADRO 11-1 RESPUESTA INMUNE

- Respuesta natural o innata
- Respuesta específica o adaptativa

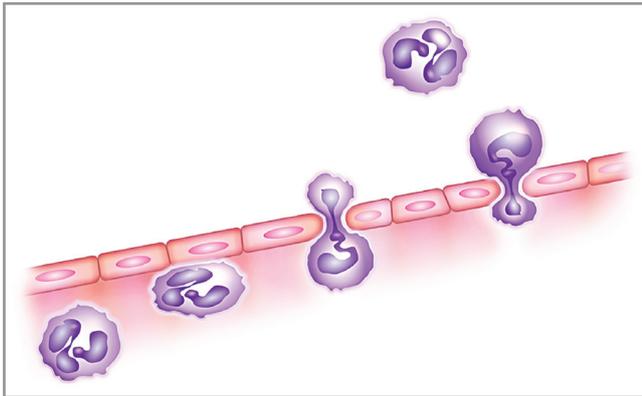
CUADRO 11-2 RESPUESTAS ANTE UNA INFECCIÓN

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

elementos de defensa arriban al sitio, es necesario “abrir salidas” de los vasos sanguíneos para que los leucocitos y los otros elementos salgan a los tejidos; con tal fin se lleva a cabo un aumento de la **permeabilidad vascular** y cambian una serie de circunstancias en la pared del vaso que permiten que, en el sitio específico, la pared del vaso separe sus células, haciendo posible que salgan líquidos con elementos proteicos y celulares. La salida de estos productos del vaso al tejido se llama **exudación**, y el líquido liberado del espacio vascular, rico en proteínas y elementos varios, es 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 dirigen hacia la pared de los vasos sanguíneos deslizándose hacia afuera a través de los espacios de la pared vascular (fig. 11-1). Del lecho vascular sale también una proteína muy importante denominada **fibrina**.

FIGURA 11-1 *DIAPÉDESIS*



Los cambios vasculares que hacen posible los fenómenos ya citados se pueden resumir así: se inicia con una **vasoconstricción 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 al lugar de la lesión.

Una vez que los leucocitos se encuentran fuera de los vasos, migran por los tejidos mediante la **quimiotaxis**, que consiste en el viaje de los leucocitos hasta el sitio de lesión guiados por sustancias químicas hasta alcanzar y concentrarse en el tejido lesionado, donde fagocitan los elementos extraños, destruyen microorganismos, degradan tejido necrótico, destruyen antígenos extraños, causan agresión tisular por liberación de enzimas, liberan **mediadores químicos** y **radicales de oxígeno** con acción tóxica y prolongan el proceso inflamatorio (cuadro 11-3).

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 junto con los otros elementos atacan directamente al agente patógeno. Todo esto hace que el medio adquiera características diferentes. El resultado de la muerte de las 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 rotura de las células, hacen 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, el complemento 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.

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, 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 ocurren en el proceso. La extravasación de los líquidos que han salido del lecho vascular hacia el tejido se acumula allí, lo cual hace que se incremente el volumen y se forme el edema o tumoración. Hay dolor porque el aumento de volumen de los tejidos a consecuencia de la acumulación de estos productos hace que se estimulen los receptores nerviosos al dolor (cuadros 11-4 a 11-6).

Durante todo este proceso se destruyen células leucocitarias y células invasoras, los restos celulares y los líquidos lentamente se reabsorben, luego llegan células especializadas para “limpiar” el

CUADRO 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

CUADRO 11-3 *ACCIONES DE 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

CUADRO 11-5 *PARTICIPANTES EN LA INFLAMACIÓN*

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

CUADRO 11-6 CONSECUENCIAS DE LA INFLAMACIÓN

- Hiperemia
- Hipertermia
- Edema
- Dolor

terreno de batalla, que son los macrófagos, hasta que un tiempo después el territorio queda libre de los elementos residuales de la inflamación y destrucción del agente patógeno.



La respuesta inmune se divide en **natural** o **innata** y **específica** o **adaptativa**. Ante la presencia de microorganismos se inicia una serie de eventos para contrarrestar al invasor: inflamación, respuesta fagocitaria, citocinas y activación de células y de sistemas amplificadores. El primer paso, identificada la presencia del patógeno, es la vasodilatación, con lo que aumenta la velocidad de llegada de los elementos de defensa por el aumento de la permeabilidad vascular, que permite que salgan líquidos con elementos proteicos y celulares en el sitio específico. La salida de leucocitos por la pared vascular se llama **diapédesis**. Los cambios vasculares incluyen vasoconstricción arteriolar, vasodilatación, apertura de lechos capilares, retraso en la circulación, aumento en la permeabilidad, salida de líquido y células de defensa del vaso al lugar de la lesión. Los leucocitos están fuera de los vasos, migran por quimiotaxis y se concentran en el tejido, donde fagocitan y liberan mediadores químicos y radicales de oxígeno. Todo esto hace que el medio se modifique, se acidifique, y ayuda a controlar la invasión. El complemento hace que los procesos se magnifiquen. Participan diferentes mediadores como las prostaglandinas. La inflamación se traduce en hiperemia, hipertermia, edema y dolor.

CUADRO 11-7 CLASIFICACIÓN DE LOS MONOCITOS MADUROS Y CONVERTIDOS EN MACRÓFAGOS

Macrófago (histiocito):

- Macrófagos alveolares
- Células de Kupffer
- Microglia
- Osteoclastos
- Células dendríticas

la célula de la médula ósea se conoce como *monocito*, el cual circula y llega a los tejidos donde se convierte en macrófago (**histiocito**). Prácticamente en todos los tejidos del organismo hay macrófagos que reciben diferentes nombres según su ubicación, como *macrófagos alveolares*, *células de Kupffer*, *microglia*, *osteoclastos*, y dan lugar a la diferenciación de algunos macrófagos a **células dendríticas** (cuadro 11-7). Estas células dendríticas pueden ser interdigitantes (localizadas en nódulos linfáticos y bazo) o situarse en la epidermis, donde se les conoce como *células de Langerhans*. El otro tipo de células dendríticas son las *foliculares*, que se encuentran en los nódulos linfáticos, el tejido linfoide asociado con mucosas y el bazo, a nivel de los centros germinales de los folículos linfoides.

Los fagocitos participan en diferentes acciones de 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; producción de **citocinas** (cuadros 11-8 a 11-22) para participar en la inflamación e inducir la aparición de fiebre; y producción de factores de crecimiento para la restauración de tejidos y vasos.

Los **fagocitos** son atraídos desde la sangre hacia el sitio donde son necesarios por su unión a las moléculas de adhesión situadas sobre las células endoteliales y por sustancias que “llaman” a las diversas células, conocidas como *quimiotácticas*. Su atracción por los focos inflamatorios es un proceso complejo, que lleva a la adhesión de los leucocitos circulantes a la superficie de las células endoteliales de las vénulas poscapilares y su posterior migración a través de la pared vascular (cuadro 11-23).

FAGOCITOSIS

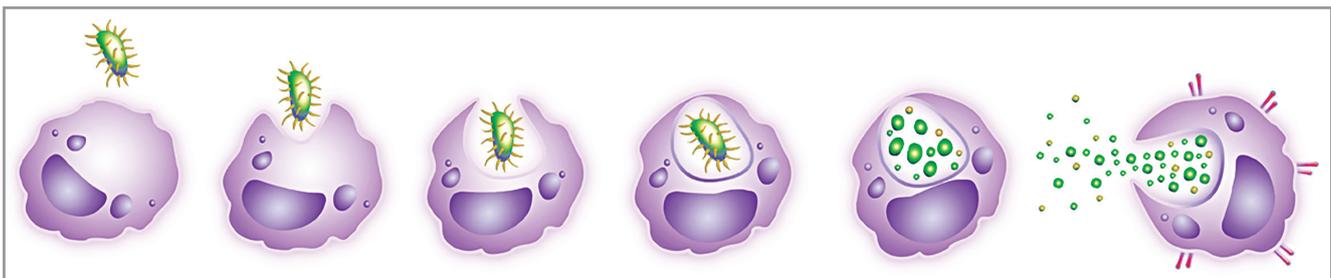
La **fagocitosis** es un proceso que llevan a cabo los **monocitos** y los **macrófagos**, células que forman parte del **sistema fagocítico mononuclear** y que son capaces de ingresar en su interior elementos figurados del medio inflamado; las células con estas propiedades son abundantes en la sangre y en los tejidos (fig. 11-2).

La médula ósea genera las células del sistema fagocítico mononuclear. Estas células maduran y adquieren características diferentes, tanto morfológicas como funcionales. Al salir

CUADRO 11-8 CITOCINAS

- Monocinas
- Linfocinas

FIGURA 11-2 FAGOCITOSIS



CUADRO 11-9 *MONOCINAS*

Interferón α:
<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la fagocitosis • Aumenta la actividad de las células citolíticas naturales • Disminuye la proliferación celular
Interleucina 1:
<ul style="list-style-type: none"> • Tiene acción quimiotáctica • Activa linfocitos T • Participa en la reordenación de receptores
Linfocitos T:
<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la producción de linfocitos B • Favorece la síntesis de inmunoglobulinas • Estimula la liberación de linfocinas
Factor de necrosis tumoral α:
<ul style="list-style-type: none"> • Tiene funciones comunes con la interleucina 1
Factor estimulador de colonias:
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece el aumento de células de defensa

CUADRO 11-10 *LINFOCINAS*

<ul style="list-style-type: none"> • Interleucinas de la 2 a la 17
<ul style="list-style-type: none"> • Factor de necrosis tumoral β
<ul style="list-style-type: none"> • Interferón tau

CUADRO 11-11 *INTERLEUCINA 2*

<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la producción de células de defensa
<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la producción de linfocinas
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la producción de anticuerpos

CUADRO 11-12 *INTERLEUCINA 3*

<ul style="list-style-type: none"> • Estimula las células precursoras de células de defensa, eritrocitos y megacariocitos
--

CUADRO 11-13 *INTERLEUCINA 4*

<ul style="list-style-type: none"> • Estimula linfocitos B
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la eritropoyesis
<ul style="list-style-type: none"> • Activa a los macrófagos

CUADRO 11-14 *INTERLEUCINA 5*

<ul style="list-style-type: none"> • Estimula linfocitos B
<ul style="list-style-type: none"> • Activa eosinófilos
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la reorganización de receptores de linfocitos T

CUADRO 11-15 *INTERLEUCINA 6*

<ul style="list-style-type: none"> • Induce la liberación de anticuerpos
<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la formación de proteínas
<ul style="list-style-type: none"> • Participa en la fase aguda
<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la diferenciación de células mielocíticas

CUADRO 11-16 *INTERLEUCINA 7*

<ul style="list-style-type: none"> • Estimula linfocitos para maduración a células B
<ul style="list-style-type: none"> • Estimula linfocitos T
<ul style="list-style-type: none"> • Estimula megacariocitos

CUADRO 11-17 *INTERLEUCINA 8*

<ul style="list-style-type: none"> • Participa en la migración de células
<ul style="list-style-type: none"> • Participa en la quimiotaxis de linfocitos T
<ul style="list-style-type: none"> • Ayuda a la liberación de histamina

CUADRO 11-18 *INTERLEUCINA 9*

<ul style="list-style-type: none"> • Participa en la formación de linfocitos T
<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la formación de mastocitos

CUADRO 11-19 *INTERLEUCINA 10*

<ul style="list-style-type: none"> • Regula las funciones de las células accesorias
--

CUADRO 11-20 *INTERLEUCINA 11*

<ul style="list-style-type: none"> • Participa en la producción de inmunoglobulina G
<ul style="list-style-type: none"> • Estimula a los megacariocitos

CUADRO 11-21 INTERLEUCINAS CONOCIDAS RECIENTEMENTE

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

CUADRO 11-22 INTERFERÓN TAU

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

CUADRO 11-23 ACCIONES DE LOS FAGOCITOS

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

CUADRO 11-24 FAGOCITOSIS

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

CUADRO 11-25 FUNCIONES DE LOS MACRÓFAGOS

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

CUADRO 11-26 MACRÓFAGOS SEGÚN SU ACTIVACIÓN

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

Cada paso se lleva a cabo debido a la expresión de distintas moléculas: primero es el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio, donde se unen a unas moléculas llamadas *selectinas*; después aumenta la afinidad de los leucocitos por sustancias quimiotácticas llamadas *integrinas*, que ayudan a que llegue una mayor cantidad de células inflamatorias a la zona afectada; el siguiente paso es la unión de los leucocitos al endotelio mediante una integrina estable; finalmente, los leucocitos migran a través de la pared de los vasos hacia el sitio de la respuesta inflamatoria.

Una vez que se encuentran en el lugar de la lesión, comienzan con la acción de la **fagocitosis**, pero para que la fagocitosis ocurra se requiere cumplir con los siguientes pasos: fijación, endocitosis, digestión y exocitosis (cuadro 11-24).

El proceso inicia con el reconocimiento del cuerpo extraño, así como la **fijación**, que consiste en que una célula (o partícula) extraña se quede adherida o fija a la superficie del **macrófago** o **fagocito** (cuadros 11-25 y 11-26); esto se logra mediante la expresión de diferentes receptores que son capaces de reconocer patrones moleculares expresados sobre la superficie de los patógenos. Estos receptores se conocen como PAMP (de *pathogen-associated molecular patterns*). Luego el fagocito produce elongaciones de su membrana citoplasmática hasta que engloba (englobamiento) al organismo o partícula invasora y, finalmente, separa la membrana citoplasmática dejando en el interior de su citoplasma una vacuola que contiene al elemento extraño. Este ingreso del elemento extraño se conoce como **endocitosis**. La vacuola, que está formada de la misma membrana citoplasmática de la célula, contiene al agente o elemento

fagocitado, mismo que se mantiene aislado del citoplasma. Esta vacuola se llama **fagosoma**.

El siguiente paso de la fagocitosis es la digestión, degranulación o destrucción. En el interior de la célula fagocítica hay otras partículas que también están formadas por membranas citoplasmáticas y que contienen enzimas líticas degradativas en gran cantidad; estas estructuras reciben el nombre de **lisosomas**. Las vacuolas que contienen enzimas se juntan al fagosoma y las membranas de ambas se fusionan, haciendo que se forme una sola vacuola llamada **complejo fagolisosómico**, 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 degradan como una digestión (cuadro 11-27). 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, proceso llamado **exocitosis**, es decir, lanza al exterior lo que estaba adentro. Entre otros productos liberados puede haber enzimas lisosómicas, metabolitos activos del oxígeno y productos del metabolismo del ácido araquidónico; 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; se trata de un proceso fundamental para la supervivencia por tener un papel indispensable en la defensa frente a las infecciones, al ser absolutamente necesaria para la destrucción de agentes patógenos.

CUADRO 11-27 ENZIMAS Y OTRAS SUSTANCIAS DE LAS CÉLULAS FAGOCÍTICAS

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



La médula ósea genera células del sistema fagocítico mononuclear, las cuales maduran morfológica y funcionalmente y se conocen como *monocitos*; circulan y llegan a los tejidos, donde se convierten en macrófagos y reciben diferentes nombres según su ubicación (macrófagos alveolares, células de Kupffer, microglia, osteoclastos y células dendríticas). Estas células dendríticas pueden ser interdigitantes o foliculares. Los fagocitos participan en la interacción con linfocitos, fagocitosis y producción de citocinas y factores de crecimiento. Pasos de la fagocitosis: fijación, endocitosis, digestión y exocitosis. Una célula (o partícula) extraña queda fija al macrófago, y luego lo engloba dejando en el interior de su citoplasma una vacuola que contiene al ente extraño. La membrana que contiene al agente o el elemento fagocitado se llama *fagosoma*. Las vacuolas que contienen enzimas se juntan al fagosoma formando el complejo fagolisosómico. Las enzimas actúan sobre los microorganismos destruyéndolos mediante productos liberados como enzimas lisosómicas, metabolitos activos del oxígeno y productos del metabolismo del ácido araquidónico.

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; hace más eficiente y más rápido el fenómeno de la fagocitosis, de tal manera que además aumenta el número de los agentes fagocitados; por lo tanto, la opsonización agiliza la fagocitosis. Las opsoninas más importantes y más eficientes 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 hidratos de carbono, que también se conocen con el nombre de *colectinas* (cuadros 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

CUADRO 11-28 OPSONIZACIÓN

- Recubrimiento del microorganismo que facilita su fagocitosis

CUADRO 11-29 OPSONINAS MÁS IMPORTANTES

- Inmunoglobulinas G
- Porción C3b del complemento
- Lectinas

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 concreta: actúa específicamente sobre virus, neutralizando su actividad e impidiendo que invadan células del huésped; también funciona como opsonina y modula la respuesta inmune (cuadro 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 endocrinas complejas con la liberación de múltiples mediadores químicos. Se trata de un proceso que va más allá del problema de la infección: no sólo hay aumento de temperatura por una infección, sino que las variaciones de la temperatura ocurren por muchas causas diferentes, como el simple hecho de exponerse a los rayos del sol, lo que aumenta la temperatura de un organismo. Cualquier actividad física aumenta la temperatura corporal, por lo que no se puede 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 alrededor de $36,5 \pm 0,5$ °C 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, hidratos de carbono 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 actividad que hace el individuo, pero se mantiene dentro de los límites fijados por el hipotálamo. Desde el punto de vista fisiológico, cuando el punto fijado por el **centro termorregulador hipotalámico** es “desplazado” hacia arriba, la temperatura se eleva y a

CUADRO 11-30 INTERFERÓN

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

esto se le llama *fiebre*. Clínicamente, la fiebre es cualquier temperatura por encima de 37,5 °C medida en cavidad oral o 38,4 °C medida en el recto con un termómetro clínico. Es importante aclarar que, aun con ese desplazamiento del 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 se encuentra afectado, cambiando el punto termostático del hipotálamo hacia abajo del nivel normal. Por el contrario, las temperaturas por arriba de 41 °C son indicativas de hiperpirexia, la cual consiste en la elevación de la temperatura corporal sin la participación del centro termorregulador hipotalámico. Los estados hiperpiréticos se observan en pacientes con hemorragias subaracnoideas o intracerebrales y también bajo condiciones de exposición excesiva al calor o generación excesiva de éste acompañadas de una pobre disipación térmica, como en la insolación. Las temperaturas de alrededor de 43 °C generalmente son irreversibles y, por lo tanto, mortales. Por esta razón, 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. Los pececillos 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 termorregularizarse 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 su temperatura interna.

La fiebre acompaña casi siempre a las infecciones producidas por bacterias, virus, hongos y protozoarios, y a veces a las infecciones por helmintos en sus fases tisulares. También es producida por patologías de origen inmunológico, por complejos antígeno-anticuerpo o células linfáticas 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 del colágeno*, 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**.

Prácticamente 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 tetra péptido del peptidoglucano 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 producidas por rickettsias, virus y hongos. La forma en la que estos compuestos inducen fiebre se puede ejemplificar mediante las llamadas *endotoxinas* de las bacterias gramnegativas.

Los lipopolisacáridos son componentes intracelulares de la pared celular de las bacterias gramnegativas. El componente

llamado **lipido A** es el responsable de la pirogenicidad, de la toxicidad de esta sustancia bacteriana y de 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 bucofaringea y contaminando materiales y productos diversos preparados por el humano (**cuadros 11-31 y 11-32**).

Cuando se introducen en los tejidos (incluyendo la sangre), los lipopolisacáridos tienen fuerte tendencia a adherirse a los leucocitos y en particular a los macrófagos, los cuales, al recibir el lipido A en su membrana, 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 (α)** y algunos **interferones**. La adhesión sobre 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 como en las hiper sensibilidades inmunológicas.

Una vez secretada la IL-1 por los macrófagos, entra rápidamente en la circulación e interactúa con las neuronas termosensibles del área preóptica del hipotálamo anterior. Enseguida la temperatura corporal empieza a elevarse al paso de 5-10 min en animales experimentales y en unos 20 min en el humano. No se conocen bien los eventos por medio de los cuales la IL-1 sube el punto termostático del hipotálamo y cómo influye sobre las respuestas vasculares (vasodilatación) y musculares (escalofrío) que se presentan durante el episodio febril (**cuadros 11-33 a 11-36**).

Tan pronto surge esta respuesta febril, aparecen en la sangre y en los tejidos linfáticos nuevos productos celulares comúnmente denominados **proteínas de choque**, que tienen la función

CUADRO 11-31 FLORA MICROBIANA NORMAL

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

CUADRO 11-32 LOCALIZACIÓN TOPOGRÁFICA DE LA FLORA MICROBIANA NORMAL

- | | |
|--------------|--------------------------|
| • Piel | • Intestino |
| • Conjuntiva | • Genitales |
| • Nariz | • Mucosa vaginal |
| • Boca | • Mucosa urinaria distal |
| • Laringe | • Meato urinario |

CUADRO 11-33 FIEBRE

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

CUADRO 11-34 **PIRÓGENOS**

• Endotoxinas
• Bacterias
• Virus
• Esteroides
• Complejos antígeno-anticuerpo
• Linfocitos T
• Interleucinas
• Células tumorales

CUADRO 11-35 **PIRÓGENOS MICROBIANOS**

• Lipopolisacáridos (endotoxinas)
• Polímeros de acetilglucosamina
• <i>N</i> -acetilmuromato
• Tetrapéptido del peptidoglicano
• Toxina eritrogénica
• Ciertos polisacáridos y proteínas

CUADRO 11-36 **PIRÓGENOS ENDÓGENOS PRIMARIOS**

• Interleucina 1
• Interleucina 6
• Factor de necrosis tumoral alfa (α)
• Algunos interferones

de bloquear la fijación del pirógeno endógeno (IL-1). Algunas neuronas termorresistentes en el hipotálamo posterior, y 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 caso de que siga la infección. 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, por la penetración a través de sitios donde no es eficiente la barrera hematoencefálica, o bien, atravesando esta última mediante mecanismos de transporte, por liberación de mediadores que activan la vasculatura cerebral y por estimulación cerebral a través del nervio vago.

En la actualidad hay poca duda de que la respuesta febril es benéfica para el huésped durante las infecciones. Anteriormente se mencionaron los experimentos en peces, y lo mismo pasa con las iguanas inoculadas con microbios en el tejido linfático en las que se evita la fiebre terapéuticamente; los microbios se diseminan a la sangre y 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, sobre todo 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 los macrófagos se incrementa 100-200 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 es de unos cuantos grados centígrados (1-4 °C), 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 del sistema linfocítico que producen sustancias más

específicas ya relacionadas con las líneas de defensa de tercera línea, que se abordarán en el próximo capítulo, todos entrelazados para lograr un bien común: eliminar los microbios que infectan y enferman al ser humano.



Opsonización es el fenómeno que hace más eficiente la fagocitosis. Las **opsoninas** más importantes y eficientes son inmunoglobulinas, complemento C3b y lectinas. El **interferón** es un sistema proteínico de origen leucocitario que actúa sobre el virus neutralizando su actividad e impidiendo que invada células del huésped. La **fiebre** es resultado de la participación de mensajes humorales que desencadenan respuestas endocrinas complejas. La temperatura del cuerpo humano es mantenida alrededor de $36,5 \pm 0,5$ °C por un ajuste fisiológico; cuando el punto fijado por el centro termorregulador hipotalámico es “desplazado” hacia arriba, la temperatura se eleva y a esto se le llama **fiebre**. Las elevaciones de temperatura habituales en los procesos infecciosos pocas veces exceden los 40-41 °C; las temperaturas por arriba de 41 °C son indicativas de hiperpirexia. Las temperaturas alrededor de 43 °C generalmente son irreversibles y mortales. La fiebre es una respuesta del huésped que le es benéfica, y la acompaña casi siempre a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos y protozoarios, y a veces a infecciones por helmintos en sus fases tisulares. Las sustancias que inducen fiebre son conocidas como **pirógenos**. Entre estas sustancias están los lipopolisacáridos, polímeros de acetilglucosamina, *N*-acetilmuromato, tetrapéptido del peptidoglicano, enterotoxinas, toxina eritrogénica y ciertos polisacáridos. Los **lipopolisacáridos** son componentes intracelulares de la pared celular de las bacterias gramnegativas. El **lípid A** es responsable de la pirogenidad. Los lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas) se introducen en los tejidos, tienen fuerte tendencia a adherirse a los leucocitos y éstos determinan la síntesis de un “pirógeno endógeno”, la **interleucina 1**. Algunos productos que tienen acción de pirógenos endógenos primarios son las **interleucinas 1 y 6**, el factor de necrosis tumoral alfa (α) y algunos interferones. La

IL-1 interactúa con las neuronas termosensibles del área preóptica del hipotálamo anterior. Tan pronto surge respuesta febril, aparecen proteínas de choque. Algunas neuronas termorresistentes en el hipotálamo posterior empiezan a actuar sobre las neuronas termosensibles, forzándolas a bajar el punto termotático. 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 aumenta la eficiencia de las células leucocitarias y hace más lenta la multiplicación de los microorganismos.

N-acetilmuromato, tetrapéptido del peptidoglucano, toxina eritrógena 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 (α) 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 aumenta la eficiencia de las células leucocitarias y hace más lenta la multiplicación de los microorganismos.



SÍNTESIS CONCEPTUAL

La respuesta inmune se divide en respuesta *natural* o *innata* y respuesta *específica* o *adaptativa*. La respuesta a una infección produce inflamación, respuesta fagocitaria, liberación de citocinas y 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 liberación de fibrina. A continuación, las células presentan quimiotaxis, hasta alcanzar y concentrarse en el tejido lesionado, donde fagocitan los elementos extraños, destruyen microorganismos, degradan tejido necrótico, destruyen antígenos extraños, muestran agresión tisular por liberación de enzimas, liberan mediadores químicos y radicales de oxígeno con acción tóxica y prolongan el proceso inflamatorio. Otros participantes en la inflamación son el complemento, diferentes mediadores, prostaglandinas, etcétera. La inflamación se traduce en hiperemia, hipertermia, edema y dolor.

Los monocitos maduran y se convierten en macrófagos (histiocitos), con diferentes nombres según su ubicación: macrófagos alveolares, células de Kupffer, microglia, osteoclastos y células dendríticas. Los fagocitos participan en diferentes acciones en la respuesta inmune: interacción con linfocitos, fagocitosis y producción de citocinas y factores de crecimiento. Pasos de la fagocitosis: fijación, endocitosis, digestión y exocitosis.

Oponización es el 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 las inmunoglobulinas G, la porción C3b del complemento activado y las lectinas. El *interferón* es un sistema proteínico de origen leucocitario que actúa sobre virus neutralizando su actividad e impidiendo que invadan 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 endocrinas 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; las 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 lipopolisacáridos (endotoxinas), polímeros de acetilglucosamina,



VOCABLOS

Citocinas. Son proteínas que regulan la función de las células y que son producidas por otros tipos celulares.

Diapédesis. Paso de células (polimorfonucleares, macrófagos) a través de las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos.

Edema. Es la acumulación anómala de líquido en los tejidos.

Endotoxinas. Lipopolisacáridos de bacterias presentes como parte estructural de la pared celular de bacterias gramnegativas. La parte polisacárida no es tóxica y la toxicidad de la molécula se debe a la presencia del componente denominado *lipido A*.

Exocitosis. Proceso de transporte activo por el cual las células expulsan las macromoléculas de su citoplasma.

Exudación. Salida de una sustancia o un líquido a través de los poros o las grietas del recipiente que lo contiene.

Exudado. Material líquido que se forma en un tejido inflamado.

Fagocitosis. Ingestión de partículas o microorganismos por células especializadas en esta función: macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y otras células.

Hiperemia. Aumento en la irrigación a un órgano o tejido.

Hipertermia. Aumento de la temperatura por encima del valor hipotámico normal por fallo de los sistemas de evacuación de calor.

Inflamación. Reacción compleja del organismo contra un agente irritante o infeccioso; se caracteriza esencialmente por cuatro síntomas cardinales: rubor, tumor, calor y dolor, a los que Galeno añadió el trastorno funcional. Se distingue por vasoconstricción, seguida de vasodilatación, lentitud de la corriente sanguínea, acumulación y migración de leucocitos, exudación de líquido y, por último, cicatrización.

Inmunoglobulina. Una glucoproteína compuesta por cadenas H y L que funciona como anticuerpo. Todos los anticuerpos son inmunoglobulinas, pero no todas las inmunoglobulinas tienen función de anticuerpo.

Interferón. Proteína producida por las células de animales en respuesta a estímulos como: a) virus de DNA o RNA, incluyendo algunos viriones muertos; b) polisacáridos complejos, endotoxinas o RNA de doble cadena; c) algunas bacterias del género *Brucella* y *Rickettsia*. Se conocen tres tipos de interferones: alfa (α), beta (β) y gamma (γ), este último importante como mediador inmunológico.

Lisosomas. Son orgánulos formados en el retículo endoplasmático rugoso y luego empaquetados por el complejo de Golgi que contienen enzimas hidrolíticas y proteolíticas que sirven para digerir los materiales de origen externo (*heterofagia*) o interno (*autofagia*) que llegan a ellos.

Monocito. Tipo de leucocito; es el leucocito de mayor tamaño, y representa el 4-8% de los leucocitos en la sangre.

Opsonina. Sustancia capaz de potenciar la fagocitosis. Los anticuerpos y el complemento son las opsoninas principales.

Opsonización. Proceso por el cual la fagocitosis del antígeno es facilitada por el depósito de opsoninas (anticuerpos, componentes C3b del complemento, fibronectina y otras) sobre el antígeno.

Pirógeno. Cualquier sustancia que, introducida al organismo, produce fiebre. En microbiología se refiere fundamentalmente a bacterias gramnegativas, y en particular su pared celular, que contiene lipopolisacáridos con una porción denominada *lípidos A*, causante de la elevación de la temperatura corporal.

Prostaglandinas. Derivados del ácido araquidónico farmacológicamente activos. Las diferentes prostaglandinas son capaces de modular la movilidad de las células y la respuesta inmunitaria.

Quimiotaxis. Proceso por medio del cual las células fagocitarias son atraídas a la proximidad de los agentes patógenos.

Selectinas. Son receptores de adhesión que forman una familia de glucoproteínas integrales de la membrana, que pueden formar uniones heterotípicas y homotípicas, transitorias y específicas.

Trasudado. Acumulación de líquido extravascular (no inflamatorio) en el intersticio; es un filtrado de plasma con bajo contenido de proteínas (sobre todo albúmina), y puede haber una pequeña cantidad de material celular.

Vasodilatación. Capacidad de los vasos sanguíneos (arterias y venas) de dilatarse frente a estímulos químicos secretados por células inflamatorias, el endotelio (óxido nítrico), aferencias nerviosas o fármacos.