



La Inflamación y el Cirujano

Primera Parte

MARULANDA S., MD, SCC.

La soberbia no es grandeza, sino hinchazón; y lo que está hinchado parece grande, pero no está sano.

San Agustín

El tiempo y la biología, con la complicidad de Dios, diseñaron un mecanismo ágil, ubicuo y estereotipado para autorrepararnos y defendernos de agresores... es el maravilloso fenómeno de la inflamación.

Stevenson Marulanda Plata

Palabras clave: Inflamación, coagulación, cicatrización, muerte de invasores, activador, Precursor, mediador, efector, efecto.

ESTRUCTURA BÁSICA DE LA INFLAMACIÓN

Quien haya sido el arquitecto de la inflamación, diseñó una secuencia de eventos lógica y coherente para lograr tres propósitos: coagulación, cicatrización y muerte de invasores extraños.

Esta secuencia es la siguiente:

Activador - Precursor - Mediador - Efector - Efecto

Activadores

Es cualquier elemento capaz de interactuar con un precursor modificando su estructura y función induciéndolo a producir mediadores inflamatorios (Nomenclatura 1).

Nomenclatura 1. Activadores.

- Colágeno subendotelial
- Microorganismos y sus productos
- Inmunocomplejos
- Cuerpos extraños endógenos
- Cuerpos extraños exógenos
- Células muertas (necrosis)
- Células malignas
- Enzimas pancreáticas activadas
- Ponzonías

Doctor: Stevenson Marulanda Plata, Prof. Asoc. de Cirugía de la U. Nal., Jefe del Depto. de Cir. del Hosp. Univ. de La Samaritana, Bogotá D.C., Colombia.

Precusores

Los precusores son células o sustancias existentes en forma nativa en los tejidos. Su característica más importante es que se encuentran en todas partes (ubicuidad) y en estado de reposo, es decir, quiescentes, «dormidos» o latentes, hasta tanto no sean perturbados (activados) por un activador.

Los precusores de la inflamación son un verdadero ejército vigilante, en estado de máxima alerta, con divisiones especializadas, donde cada individuo está dotado de sofisticados elementos de comunicación, restauración o destrucción, según su función específica.

La condición *sine quanon*, para que se produzca inflamación, es que este ejército sea activado.

Los precusores pueden ser celulares o humorales (Nomenclatura 2).

Nomenclatura 2. Precusores celulares y humorales.

Celulares

Células endoteliales
Plaquetas
Leucocitos periféricos
Macrófagos fijos
Linfocitos en órganos
Mastocitos
Fibroblastos
Sinovicitos

Humorales

Sistema del complemento
Sistema de las kininas
Sistemas de la coagulación

Mediadores

Es una señal producida a demanda (cuando se necesite) por un precursor cuando ha sido activado por un activador (Nomenclatura 3).

Su función es amplificar la respuesta inflamatoria, ya que son comunicadores universales, debido a que poseen receptores específicos y de alta afinidad en absolutamente todos los precursores y aún en algunas células parenquimatosas. Cantidades muy pequeñas de un mediador (nanomoles y femtomoles) son capaces de atraer (quimiotaxis) y activar a gran cantidad de nuevos precursores (amplificación).

Nomenclatura 3. Mediadores.

- Factor de necrosis tumoral (TNF)
 - Interleukinas (IL)
 - Interferones (INT)
 - Factor activador de plaquetas (PAF)
 - Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), etc.
 - Factor quimiotáctico derivado de cristales (FCC), etc.
-

Efectores

Son moléculas producidas por un precursor activado. Son las que producen el cambio tisular directo (fisiopatología). Tanto los mediadores como los efectores, son producidos por un precursor activado, pero la función del mediador es amplificar (atraer y activar más precursores), mientras que la función del efector es ocasionar directamente la alteración del comportamiento de los tejidos involucrados en el proceso inflamatorio (Nomenclatura 4).

Nomenclatura 4. Efectores.

- Moléculas de adhesión (integrinas y selectinas).
 - Radicales libres.
 - Fosfolipasa A 2 (FLA2).
 - Derivados del ácido araquidónico.
 - Enzimas lisosomales.
 - Óxido nítrico.
 - Complemento activado.
 - Kininas - serotonina - histamina.
 - Colágeno.
 - Fibrina.
-

En el proceso inflamatorio, una de las primeras moléculas efectoras que producen los precursores activados son las moléculas de adhesión. Éstas se expresan en la superficie de las células blancas y del endotelio. Su función es adherir (pegar) firmemente estas dos células y favorecer la diapedesis a través de las separaciones intercelulares endoteliales agrandadas por efecto del óxido nítrico, de algunos leucotrienos, de la serotonina, de la histamina y de las kininas (1).

La unión firme entre la célula blanca y el endotelio crea un microambiente hístico propicio para que aparezcan especies reactivas del oxígeno (radicales libres) (1).

Estos radicales libres son los que activan la fosfolipasa A2 intracitoplasmática. Esta enzima es la responsable de destruir las membranas celulares, ya que su sustrato preferido es el constituyente primario de ellas, es decir, el ácido araquidónico. Los metabolitos de este ácido son prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, todos con efectos inflamatorios directos.

La lisis de las membranas, además de liberar derivados del ácido araquidónico, también esparcen al entorno inflamatorio otros productos leucocitarios.

La ruptura de las membranas, literalmente estalla los leucocitos y sus compartimientos; las membranas lisosomales no se sustraen a esta lisis y dejan escapar su contenido rico en enzimas inflamatorias (hidrolasa, fosfatasa, elastasa, etc.).

El óxido nítrico es producido por las células blancas y las endoteliales. Es el más potente vasodilatador que se conoce (2).

El complemento activado (fracciones) es quimioatrayente potente y es letal para los microorganismos; además, las fracciones sirven de opsoninas.

Los fibroblastos activados producen colágeno, fibras elásticas y sustancia fundamental, elementos indispensables en la cicatrización. El producto final de la activación de la cascada de la coagulación es la fibrina.

El efector derivado de dicha cascada también es la fibrina y los efectores derivados de los fibroblastos y de la cascada de la coagulación (colágeno, fibras elásticas, sustancia fundamental y fibrina), además tienen la función de formar tabiques o cápsulas fibrosas alrededor de elementos extraños invasores (microorganismos, cuerpos extraños, células muertas, células malignas).

Cuando un activador actúa durante mucho tiempo (inflamación crónica) la regla es la aparición de disfunción del tejido asiento de la inflamación debido a la fibrosis.

Efecto

Es el cambio producido en los tejidos debido a la acción de los efectores. Su intensidad depende de la cantidad de mediadores que se produzcan.

El impacto más fuerte del efecto inflamatorio lo recibe directamente la microcirculación (Nomenclatura 5).

Nomenclatura 5. Efectos de la inflamación sobre el capilar.

Efecto	Efector
Dilatación	Óxido nítrico Serotonina Histamina Derivados A.A.
Aumento de permeabilidad	Óxido nítrico Serotonina Histamina Derivados A.A. Radicales libres
Agregación celular	Moléculas de adhesión
Diapedesis Fuga de líquido hacia el intersticio	Óxido nítrico Serotonina Histamina Derivados A.A. Radicales libres
Microtrombosis	Fibrina Moléculas de adhesión
Angiogénesis	Factores de crecimiento

Su intensidad depende de la cantidad de mediadores que se produzcan.

Además, los efectos de la inflamación pueden ser sistémicos y locales (Nomenclaturas 6 y 7).

Nomenclatura 6. Efectos sistémicos de la inflamación.

Efecto	Efector
Fiebre	TNF
Leucopoyesis	Interleuquinas
Catabolismo	Interleuquinas
Sínt. proteínas de fase aguda	Interleuquinas

Nomenclatura 7. Efectos locorreionales de la inflamación.

Efecto	Efector
Tabicación	Colágeno-fibrina
Fibrosis	Colágeno

La característica más importante de un endotelio activado es la vasodilatación y el aumento de su permeabilidad, cuyo fin teleológico es facilitar la concentración de suministros (células blancas, oxígeno, complemento, factores de la coagulación, aminoácidos, glucosa, etc), en el sitio donde se necesitan.

Clínica de la inflamación

Representa los signos y síntomas apreciables en el paciente que padece un proceso inflamatorio. Son el resultado directo del efecto producido por el efector. Esta clínica puede ser local o sistémica (Nomenclaturas 8 y 9).

Nomenclatura 8. Clínica local de la inflamación.

Efecto	Clínica
Aumento de la permeabilidad capilar	Edema Calor Rubor Dolor
Tabicación y Fibrosis	Colecciones y Abscesos

Nomenclatura 9. Clínica sistémica de la inflamación.

Efecto	Clínica
Aumento de la permeabilidad capilar	Deshidratación Taquicardia Taquipnea Hipotensión Acidosis Oliguria
Leucopoyesis Alteración hipófisis Estímulo del hepatocito Consumo de factores	Leucocitosis Fiebre Catabolismo Coagulación intravascular diseminada
Agregación plaquetaria Microtrombos	Trombocitopenia

El Diagrama de flujo 1, muestra un panorama general de la inflamación. Nótese que los mediadores, además de activar más precursores y amplificar así la respuesta inflamatoria, también son efectores sobre el hipotálamo, sobre la médula ósea y sobre el hepatocito, ya que directamente producen

fiebre, aumento del catabolismo, leucopoyesis y proteínas de fase aguda, respectivamente.

INFLAMACIÓN FISIOLÓGICA

La inflamación es una característica exclusiva de los seres vivos con sistema circulatorio. El material orgánico inanimado, al ser expuesto a un trauma o a un germen invasor, no es capaz de repararse ni tampoco de defenderse de los agresores; por lo tanto, es devorado por ellos como por ejemplo un pedazo de pastel o de madera, una fruta o una porción de carne.

La inflamación es una respuesta a la agresión. En términos generales los organismos vivos se inflaman, es decir, luchan; los muertos se pudren indefensos.

La inflamación así «pensada» fue planeada para lograr tres y sólo tres propósitos, a saber:

1. Contener hemorragias,
2. Cicatrizar heridas y
3. Eliminar extraños.

La inflamación así concebida es un fenómeno altruista y protector de la vida. Cuando se persiguen estos tres fines, la llamamos inflamación fisiológica.

Coagulación

La activación de la cascada de la coagulación (Diagrama de flujo 2), es una típica respuesta inflamatoria protectora. El colágeno subendotelial expuesto, activa simultáneamente a las plaquetas y al factor XII; las primeras producen como mediadores-efectores tromboxano (TX), factor activador de las plaquetas (FAP) y adenosindifosfato (ADP); éstos logran reclutar y adherir muchas más plaquetas sobre la lesión y formar lo que se llama el tapón plaquetario (1).

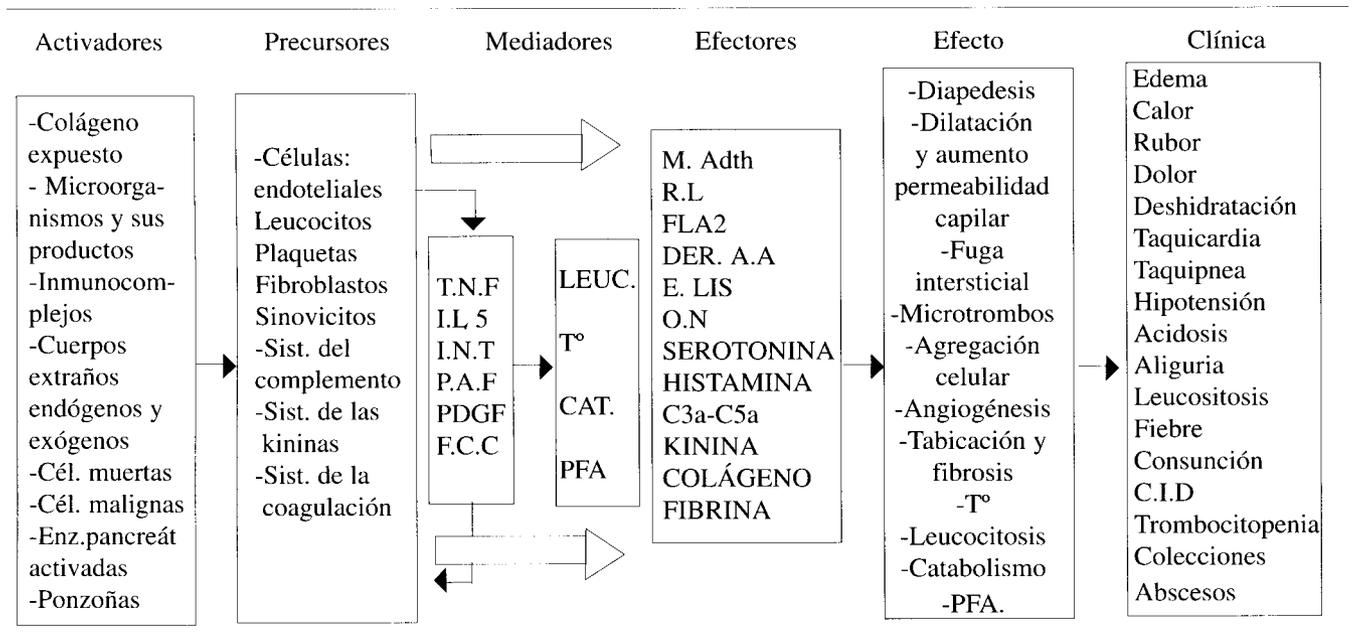
Por su parte, el factor XII activado, sirve de punto de partida para activar secuencialmente los factores de la vía intrínseca, los cuales sirven de mediadores-efectores para lograr finalmente la síntesis de fibrina a partir de su precursor, el fibrinógeno (3).

Así, el efecto final de la cascada de la coagulación, es decir, el tapón plaquetario más la malla de fibrina, es el producto de una secuencia estereotipada, que como en todo proceso inflamatorio existe un activador, unos precursores susceptibles de ser activados, con la subsecuente liberación de mediadores-efectores y la consecución de un fin hemostático.

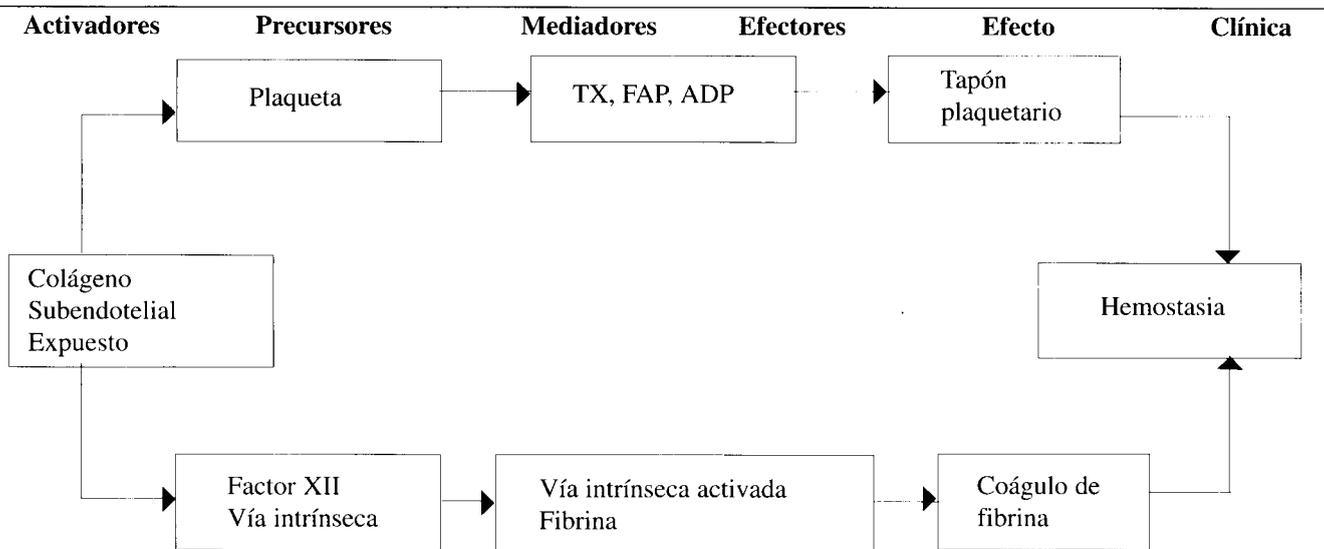
Cicatrización

La cicatrización (Diagrama de flujo 3), fue diseñada con el mismo molde de la coagulación; se diferencian solamente

Diagrama de flujo 1. Procesos secuenciales de la inflamación.



TNF: factor de necrosis tumoral. IL: Interleuquinas. INT. Interferón. PAF: Factor activador de plaquetas. FCC: Factor quimiotáctico derivado de cristales. P.F.A: Proteínas de fase aguda. M. Adh: Moléculas de adhesión. RL: Radicales libres. FLA2: Fosfolipasa A2. DER. AA: Derivados del ácido araquidónico. E. LIS: Enzimas lisosomales. ON: Óxido nítrico.

Diagrama de flujo 2. Cascada de la coagulación.

TX: Tromboxano. FAP: Factor activador de plaquetas. ADP: Adenosindifosfato

puesto que en la cicatrización, debido a la necesidad de reparar la arquitectura tisular, las plaquetas producen otros mediadores como algunas citoquinas (TNF, IL 1), factor de crecimiento tumoral (TGF) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Estos son quimiotácticos y activan otros precusores como los neutrófilos, macrófagos y fibroblastos, cuyo orquestado fin es llenar de colágeno y de sustancia fundamental las soluciones de continuidad hísticas (4-7).

Muerte a extraños

Cuando un microorganismo invade a un tejido (Diagrama de flujo 4), él o sus productos activan a los macrófagos, complemento y factor XII, liberando una nube de mediadores cuyo fin es lograr el aislamiento y la muerte del invasor.

El macrófago activado libera una cantidad importante de citoquinas. Las más importantes son el TNF alfa y la interleucina 1. Estos mediadores son amplificadores del fenómeno inflamatorio, ya que reclutan (quimiotaxis) y activan otros precusores (8).

INFLAMACIÓN PATOLÓGICA

La inflamación es un arma de doble filo. Por un lado, es un mecanismo protector contra hemorragias, heridas e invasiones de extraños, como vimos anteriormente. Por otro lado, es muy peligrosa y muchas veces mortal. Desde un punto de vista muy pragmático y general, la inflamación puede ser dañina en las siguientes circunstancias:

1. Inflamación fisiológica no adecuada (deficiente o exagerada) (Nomenclatura 10).

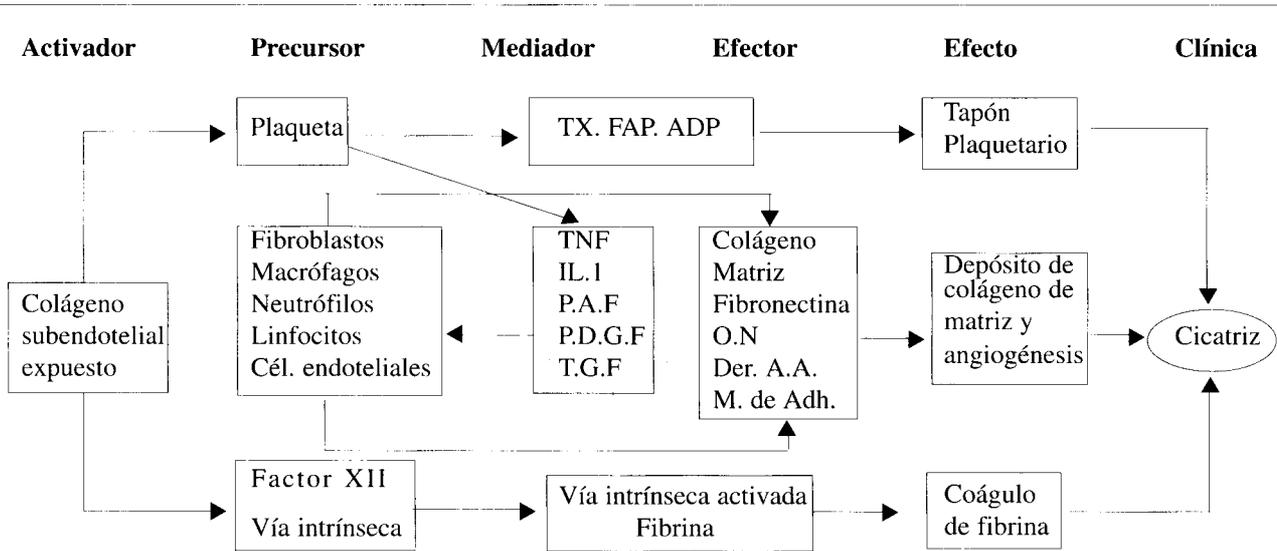
2. No reconocimiento de estructuras propias y atacadas como extrañas. (enfermedades autoinmunes).
3. Activación de precusores en ciertas personas, por sustancias inocuas para otras (alergenos), es decir, las llamadas reacciones de hipersensibilidad, como por ejemplo el asma.
4. Inflamación crónica por presencia perpetua localizada de gérmenes de poca virulencia. Ejemplo: gastritis y úlcera péptica por *Helicobacter pylori*.
5. Inflamación por fagocitosis de cuerpos extraños exógenos o endógenos.
6. Inflamación idiopática. Ejemplo: enfermedad de Crohn, colitis isquémica, colangitis esclerosante primaria, etc.

La sepsis, por ejemplo, es una respuesta inflamatoria exagerada, ante la presencia de gérmenes, generalmente bacterias (Diagrama de flujo 5). Es debida, básicamente, a la producción masiva e incontrolada de mediadores. El SIRS es igual que la sepsis, pero el activador no es un microorganismo, es algo así como una respuesta inflamatoria sistémica estéril (sin foco infeccioso) (Diagrama de flujo 6).

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) no es más que el efecto de la cascada inflamatoria activada ejerciendo su poderío sobre el más frágil y expuesto lecho microcirculatorio: el lecho capilar pulmonar (Diagrama de Flujo 7).

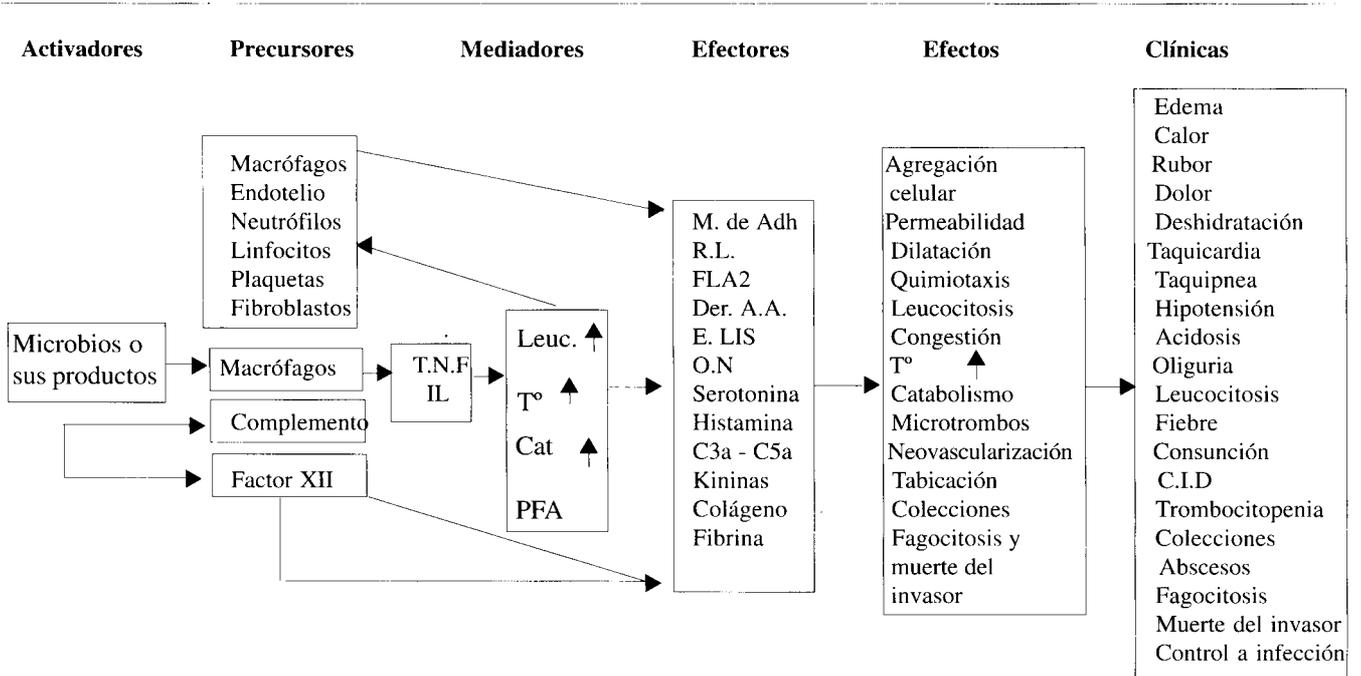
La cascada de la inflamación, generalmente es activada en sitios remotos del pulmón (peritonitis, pancreatitis, isquemia, reperfusión, etc.), pero necesariamente los activadores, precusores, mediadores y efectores deben pasar por la criba pulmonar y es allí donde primero producen su efecto a distancia.

Diagrama de flujo 3. Cicatrización.



La cicatrización es igual a coagulación más depósito de colágeno y sustancia fundamental.

Diagrama de flujo 4. Control de infecciones.



El fin último de la activación de la cascada inflamatoria es acorralar y destruir al intruso.

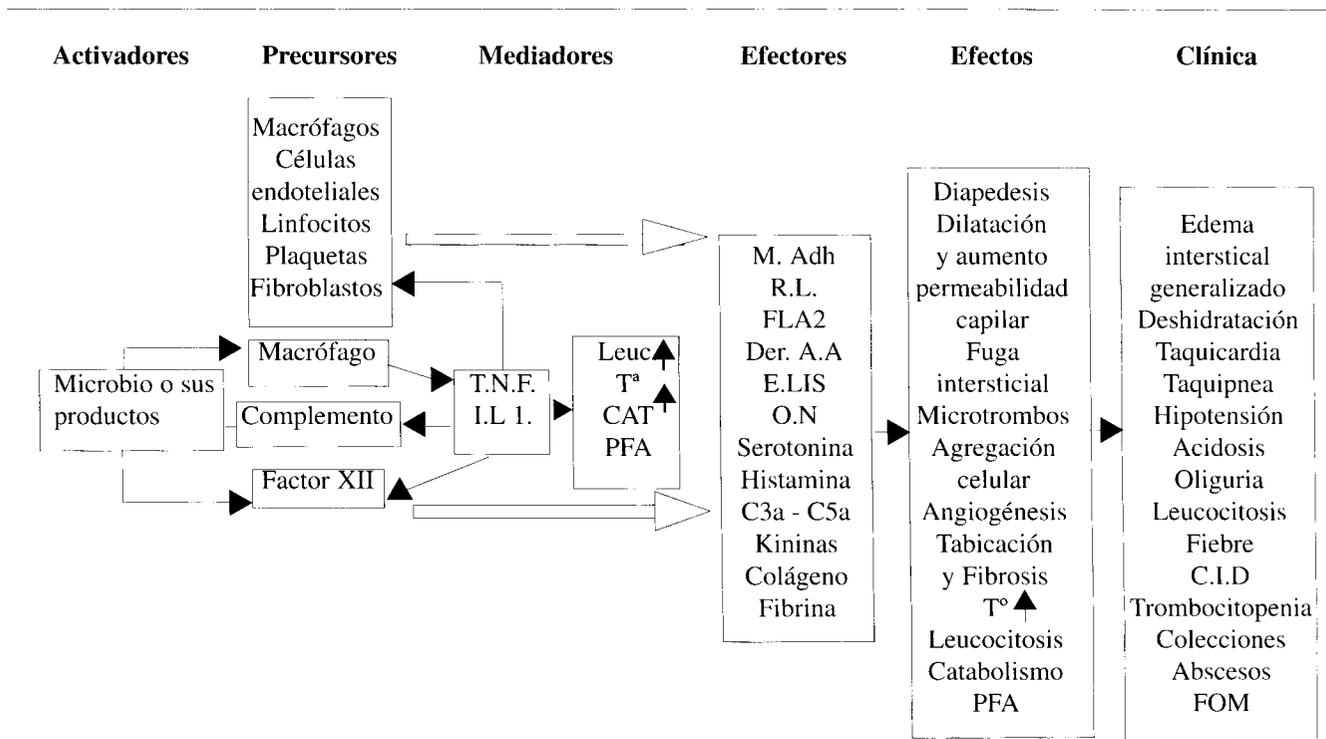
La falla orgánica múltiple es la suma de fallas de órganos individuales, producto de la disfunción que produce la inflamación en cada órgano, debido al deterioro de su micro-circulación.

En la segunda parte de este estudio nos dedicaremos a tratar de entender los mecanismos inflamatorios involucrados en la fagocitosis de partículas, ya que a nuestro modo de ver, constituye el evento fisiopatológico central de la colecistitis, de la coledocistitis, de la odditis y de la "wirsungitis" y la consecuente inflamación pancreática aguda.

Nomenclatura 10. Inflamación fisiológica no adecuada.

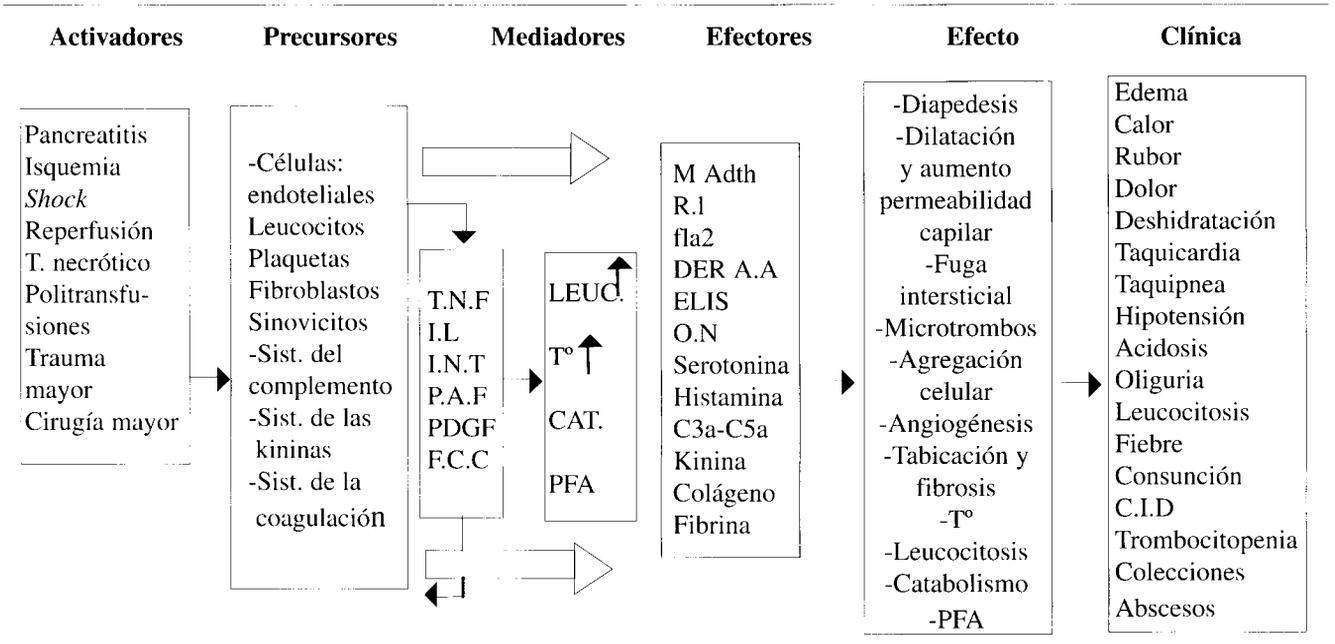
Inflamación Fisiológica	Exagerada	Pobre
Coagulación	-Trombosis -CID (coagul.intravasc.diseminada)	-Hemorragias
Cicatrización	-Queloides, cicatríz hipertrófica Retracciones, bridas, Fibrosis, estenosis	-Deshiscencia -Eventración -Hernias -Cicatrización demorada -Evisceración
Muerte a extraños	-SIRS (Sínd. respuesta inflamatoria sistémica) -Sepsis -SDRA (Sínd. de dificultad respira. aguda) -FOM (Falla orgánica múltiple).	-Invasión microbiana -Inmunodepresión -Cáncer

Diagrama de flujo 5. Sepsis. Producción masiva e incontrolada de mediadores y exixtencia de foco séptico.



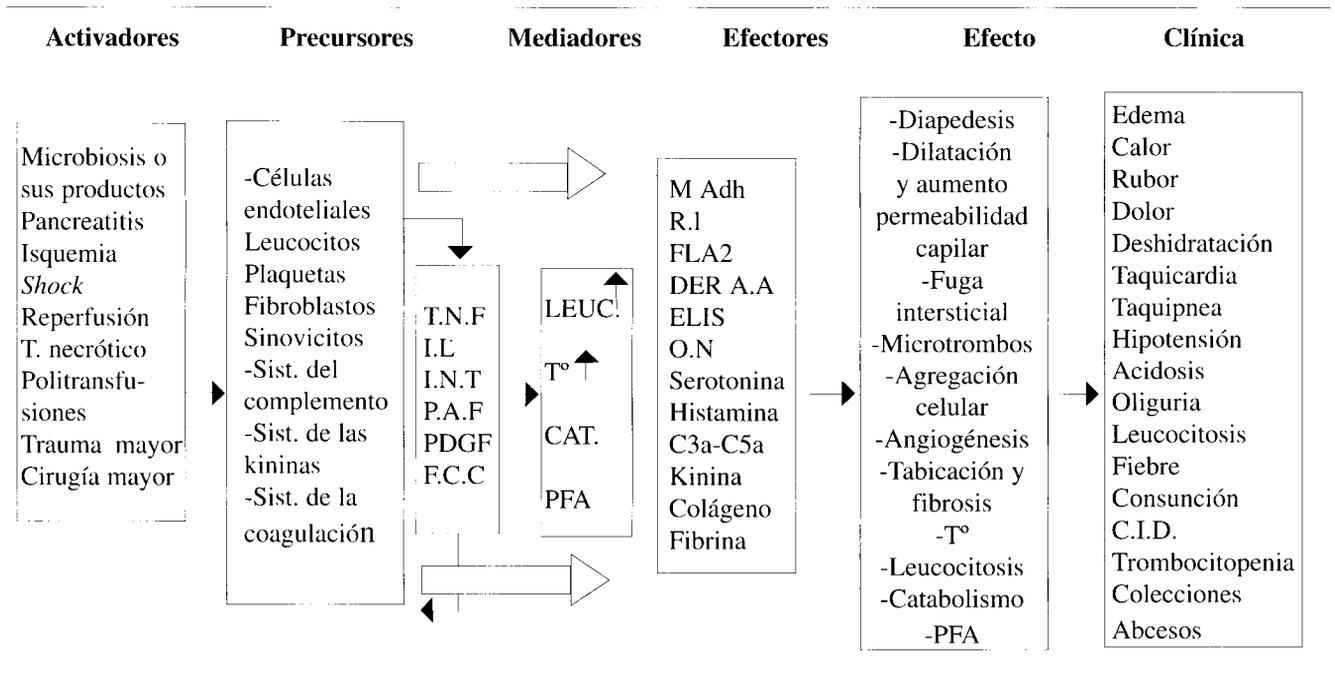
C.I.D.: Coagulación intravascular diseminada. F.O.M.:Falla orgánica múltiple. M. adh: Moléculas de adhesión. FLA2: Fosfolipasa A2. O.N: Óxido nítrico. DER A.A: Derivados del ácido araquínico. E.LIS: Enzimas lisomales. R.L.: Radicales libres.

Diagrama de flujo 6. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (S.I.R.S). Producción masiva e incontrolada de mediadores sin la existencia de foco séptico.



C.I.D.: Coagulación intravascular diseminada. F.O.M.: Falla orgánica múltiple. M. Adh: Moléculas de adhesión. FLA2: Fosfolipasa A2. O.N: Óxido nítrico. DER A.A: Derivados del ácido araquidónico. E.LIS: Enzimas lisosomales. R.L.: Radicales libres.

Diagrama de flujo 7. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (S.D.R.A). Es el impacto inflamatorio en la microcirculación pulmonar.



C.I.D.:Coagulación intravascular diseminada. F.O.M: Falla orgánica múltiple. M. Adh: Moléculas de adhesión. FLA2: Fosfolipasa A2. O.N.: Óxido nítrico. Der. A.A: Derivados del ácido araquidónico. E.LIS: Enzimas lisosomales. R.L.: Radicales libres.

REFERENCIAS

1. Bevilacqua MP, Nelson RM: Selections. J Clin Invest 1993;9:379.
2. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991;43:109-42
3. Colman RW, Hirsh J, Maerder VJ, Salzman EW, editor. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott;1987
4. Shipley GD, Tucker RF, Moses HL: Type B transforming growth factor/growth inhibitor stimulates entry of monolayer cultures of AKR-2B cell into S phase after a prolonged prereplicative interval. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82:4147-51
5. Sporn MB, Roberts AB, Shull JH, et al : Enhancement of wound healing in rats by a bovine transforming growth factor. Science 1993;291:1329
6. Mustoe TA, Landes A, Cromack DT, et al: Differential acceleration of healing of surgical incisions in the rabbit gastrointestinal tract by platelet-derived growth factor and transforming growth factor, type beta. Surgery 1990;108:324-30
7. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, et al: Transforming growth factor B reverses the glucocorticoid-induced wound-healing deficient in rats: Possible regulation in macrophages by platelet-derived growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:2229
8. Brown JM, Grossman AH, Harken AH: Cytokines, sepsis and the surgeon. Surg Gynecol Obstet 1989;169:568.

Correspondencia:

Doctor **Stevenson Marulanda**, Dpto. de Cirugía, Hospital Universitario de La Samaritana. Bogotá. D. C.

Requisito para los Autores de Trabajos Enviados con Destino a la Publicación en CIRUGIA

Se exige a los médicos que deseen colaborar en esta Revista con trabajos originales, se sirvan leer detenidamente la sección "Indicaciones a los Autores" que aparece publicada en cada una de las entregas de la misma, a fin de que aquellos se ajusten en un todo a lo que en ellas se establece.

Se hace especial hincapié sobre el último párrafo del numeral 5 que a la letra dice: **"Dentro de las referencias bibliográficas anotadas, deberán incluirse algunas de la literatura médica de autores colombianos"**.

Señor autor: La Revista CIRUGIA en sus 13 años de vida, como tantas otras revistas colombianas, ha publicado trabajos nacionales sobre casi todos los temas médico-quirúrgicos, cuyos autores colombianos merecen la consideración, el acatamiento, la referencia y el estímulo que usted también desea y merece para sus publicaciones.

Para su conocimiento, la Oficina de Recursos Educativos de FEPAFEM/PAFAMS, está prestando un eficiente servicio de información bibliográfica nacional y latinoamericana a quienes la soliciten.