

Inmunología para el médico general

Inflamación

Gloria Bertha Vega Robledo¹

¹Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

La inflamación, reacción de defensa que se manifiesta ante cualquier agresión, actúa como un mecanismo homeostático y tiene como finalidad adaptar al organismo a circunstancias anormales. Es un proceso complejo, que se presenta como respuesta tanto a infecciones como a una diversidad de estímulos generadores de lesión tisular (traumáticos, tóxicos, isquémicos, autoinmunes, etcétera).

Agentes causales exógenos

- **Biológicos.** Bacterias, virus, hongos, parásitos.
- **Químicos.** Se deben considerar, además de los productos industriales y los consabidos ácidos y álcalis, sustancias que, por ser de uso común o cotidiano, pasan desapercibidas como generadoras de procesos inflamatorios, por lo que en este rubro se incluyen:
 - Artículos de uso personal: desodorantes, lociones, tintes, cosméticos, etcétera.
 - Artículos de uso doméstico: detergentes, pegamentos, halogenados o cáusticos en aerosol, desinfectantes, insecticidas, aromatizantes.
 - Productos alimenticios. Elementos utilizados en la conservación, el procesamiento y la industrialización de bebidas y alimentos (sustitutos artificiales, saborizantes, colorantes, ácidos, quelantes, conservadores).
 - Medicamentos. La automedicación, así como la polifarmacia y la falta de cuidado por parte del médico que, en ocasiones, se olvida de indicar al paciente medidas que contrarresten los efectos nocivos de algunos fármacos p.ej. administración de protectores de la mucosa gástrica.
 - Alcohol, tabaco y contaminantes ambientales.
- **Físicos.** Principalmente los relacionados con traumatismos, cirugías, quemaduras y radiaciones.

Alteraciones genéticas

- Dentro del grupo de receptores celulares (PRRs) que reconocen a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), se encuentran los receptores tipo NOD

(NLRs). Los NLR son una familia de sensores intracelulares que detectan patrones microbianos y de peligro endógeno o señales de estrés; varios integrantes de esta familia (NALP e IPAF) forman un complejo multiproteico llamado **inflamasoma**, activador de caspasa-1 que procesa citocinas proinflamatorias. Individuos con mutaciones en genes que codifican para inflamasomas presentan con frecuencia enfermedades inflamatorias como puede verse en los siguientes ejemplos:

Mutación en:

NALP-1 asociada con vitíligo y síndromes autoinflamatorios

NALP-3 ataques recurrentes de inflamación sistémica sin infección

NOD-2 mayor susceptibilidad a presentar la enfermedad de Crohn

- Edema angioneurótico o angioedema. Se presenta en personas con deficiencia del inhibidor del factor C1 del complemento.

La **respuesta inflamatoria** es benéfica si es breve y se localiza en el sitio del daño; por el contrario, se torna patogénica, si tiene una extensión o duración excesivas.

Objetivos

- Localizar el proceso
- Remover el agente causal
- Reparar el área dañada

Clasificación

El proceso inflamatorio puede ser **agudo** o **crónico**. El agudo, denominado también reacción de fase aguda, puede ser **local** o **sistémico**.

Inflamación aguda local

La inflamación aguda ocurre en la microcirculación y se caracteriza por el paso de proteínas plasmáticas y leucocitos de la sangre a los tejidos. El proceso es regulado por sustan-

cias que actúan directamente sobre las diferentes poblaciones celulares ubicadas en el entorno del área infectada o lesionada; estas sustancias son secretadas principalmente por mastocitos, basófilos, plaquetas, células fagocíticas y endoteliales.

Reguladores del proceso

1. Mediadores de la inflamación: Histamina, serotonina, bradicinina, eicosanoídes (prostaglandinas, prostaciclinas, tromboxanos y leucotrienos), quimiocinas, enzimas (triptasas y otras proteasas), factor activador de plaquetas, fibrina, C3a, C5a.
2. Citocinas. Tempranas o de «alarma»: **IL-1, IL-6, TNF**, son las conductoras del proceso. Participan también citocinas quimioattractantes (IL-8); inductoras de la respuesta linfocítica (IL-12, IL-18); generadoras de células en médula ósea (IL-3, GM-CSF); supresoras del proceso (IL-10, TGFβ).

Etapas

1. Quimiotaxis

Es el desplazamiento, que por atracción, realiza una célula a lo largo de un gradiente de concentración de una molécula atractante. A través de este proceso llegan y se acumulan células en el sitio dañado.

Por la acción de quimioattractantes como IL-8, C5a, histamina, leucotrieno (LT) B4, lipopolisacáridos, restos de fibrina o de colágeno, las áreas lesionadas reclutan, además de células de la circulación, aquellas que se encuentran en reposo adheridas a las paredes endoteliales. Inicialmente se captan neutrófilos y posteriormente, en un lapso de 24 a 72 horas, participan monocitos, fagocitos y linfocitos. Las células tisulares (cebadas, fibroblastos, queratinocitos, etcétera) adyacentes a la zona infectada o lesionada, son las primeras en llegar, en ser activadas y en promover la inflamación.

2. Aumento del diámetro vascular

Este cambio vascular, inducido principalmente por las sustancias inflamatorias: histamina, bradicinina, eicosanoídes, triptasas, que son secretadas desde los primeros segundos por los mastocitos locales, los basófilos y las células endoteliales activadas, aumentan el flujo de sangre hacia el área inflamada, lo que genera elevación de la temperatura y enrojecimiento local (**calor y rubor**).

3. Aumento de la permeabilidad vascular

La dilatación capilar permite el paso de líquido y proteínas sanguíneas (entre las que se encuentran complemen-

to e inmunoglobulinas), éstos al acumularse producen edema (**tumor**). La distensión de los tejidos, la acción de la bradicinina y el estímulo que todo lo anterior ejerce sobre las terminaciones nerviosas, originan el **dolor**, última de las cuatro manifestaciones clínicas cardinales de la inflamación: calor, rubor, tumor y dolor, descritas por Celsius.

4. Adherencia y rodamiento celular

Inicialmente los neutrófilos (posteriormente los monocitos) se unen a las células endoteliales a través de las moléculas de adherencia de baja afinidad denominadas **selectinas**. Los leucocitos se desplazan sobre las células endoteliales de las vérulas postcapilares mediante un mecanismo denominado **rodamiento**; la velocidad de estas células, que normalmente viajan a 4,000 μm por segundo, se reduce a 40. Las quimiocinas (IL-8) se adhieren a la superficie de los leucocitos en rodamiento e inducen en ellos la expresión de otros grupos de moléculas de adherencia de alta afinidad, las **integrinas**; a su vez la IL-1 y el TNF actúan sobre las células endoteliales para que aumente la expresión de los ligandos (moléculas unidoras) para las integrinas de los leucocitos, con lo que se establece una unión firme entre ambas células.

5. Estimulación de la vía extrínseca de la coagulación

En forma simultánea a los eventos señalados, se inicia esta vía. El proceso culmina con la formación de fibrina y un estado procoagulante, lo que impide la diseminación de gérmenes a través de la circulación sanguínea.

6. Transmigración o diapédesis celular

El rodamiento de leucocitos sobre las células endoteliales, culmina con el paso de los leucocitos hacia el foco infeccioso o el tejido lesionado. Los leucocitos pueden pasar a través de las uniones intercelulares. La proteína JAM, las ocludinas y la cadherina VE mantienen las uniones laterales de las células endoteliales, al momento de la transmigración se ha observado una pérdida focal de esta última molécula, lo que favorece la apertura. Los leucocitos también pueden pasar de manera transcelular, para lograrlo, los neutrófilos extienden pseudópodos al interior de la célula endotelial y migran a través de sus poros; esta vía es guiada predominantemente por quimiocinas. Una vez que los leucocitos han traspasado la barrera endotelial, pueden llegar al tejido inflamado, guiados por las señales quimioattractantes que en él se generan.

En el sitio de la inflamación, las células fagocíticas endocitan al antígeno, lo procesan y lo convierten en pequeños péptidos, los que unidos a moléculas de MHC (com-

plejo principal de histocompatibilidad) pueden ser presentados a los linfocitos T. De esta manera, se induce la participación de la inmunidad específica o facultativa, con lo que se potencializa notablemente la respuesta inmune ante los agresores o causantes de la inflamación.

Si la respuesta inflamatoria aguda local es exitosa: el agresor es eliminado, el daño no se extiende, no hay manifestaciones sistémicas, la respuesta es inhibida oportunamente, finaliza en poco tiempo y el tejido es reparado satisfactoriamente. Si por el contrario, el proceso no limitó el daño, la inflamación aguda inicialmente local, se transforma en un proceso sistémico o crónico.

Inflamación sistémica. Respuesta de fase aguda

La respuesta de fase aguda es inducida principalmente por las citocinas IL-1, IL-6 y TNF liberadas por las células participantes en el proceso de inflamación. Las citocinas, al ser liberadas en grandes cantidades, actúan sobre distintos órganos lo que origina una reacción sistémica, que se puede resumir en los siguientes rubros:

- Síntesis de **proteínas de fase aguda**. El hígado, estimulado principalmente por la IL-6, sintetiza grandes cantidades de factores requeridos para destruir microorganismos y modular el fenómeno inflamatorio. Este grupo incluye, entre otras, a las siguientes proteínas: C reactiva, amiloido de sérica, complemento, alfa2-macroglobulina, lectina unidora de manosa, fibrinógeno, alfa-1 antitripsina, haptoglobina.
- Cambios endocrinos. Aumenta la secreción de hormonas tiroideas, glucagón, catecolaminas, ACTH, cortisol. Este último, regulador importante que disminuye la secreción y acción de las citocinas inflamatorias.
- Aumento del catabolismo de grasas y proteínas. EL TNF participa de manera primordial en la movilización de aminoácidos del músculo para que puedan ser utilizados por el hígado; este mecanismo genera pérdida de peso. Si el proceso se torna crónico, la pérdida de peso aunada a la disminución del apetito que induce el TNF, puede llegar a producir caquexia.
- Leucocitosis. El número de leucocitos circulantes aumenta, tanto por la liberación de los que se encuentran adheridos a las paredes de los vasos sanguíneos, como por la producción de células que las citocinas hematopoyéticas (p.ej. IL-3, GM-CSF) inducen en la médula ósea.

– Fiebre. El aumento del catabolismo, así como las citocinas inflamatorias y los productos celulares (PG) inducen, vía hipotálamo, un aumento de la temperatura corporal, lo que inhibe el crecimiento de muchos microorganismos.

El proceso inflamatorio llega a su término, al desaparecer el estímulo que lo origina. Simultáneamente, varios elementos, entre ellos el cortisol, la proteína C reactiva y un número considerable de citocinas, intervienen en la regulación final. Las citocinas reguladoras IL-10 y TGF β , con funciones clave en el control de la inflamación, limitan la magnitud de la respuesta inmune a los antígenos microbianos e inhiben la actividad de IL-1, IL-6 y TNF. Al frenar la inflamación, TGF β promueve la cicatrización, induce angiogénesis, activa fibroblastos, aumenta la producción de colágena y fibrina, lo que culmina con la reparación del tejido dañado.

Finalmente, si el proceso inflamatorio se vuelve crónico, a la exacerbación de las respuestas local o sistémica se sumará la destrucción tisular y el depósito de fibrina en los sitios inflamados. Esto llevará a la limitación o pérdida de la función, así como al daño orgánico y sistémico que un proceso generalizado, como el descrito, puede producir al mantenerse activo durante un tiempo prolongado.

Referencias

1. Pétrilli V, Dostert C, Muruve D, Tschoopp J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Current Opinion in Immunology* 2007; 19: 615-622.
2. Sutterwala F, Ogura Y, Flavell R. The inflammasome in pathogen recognition and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology* 2007; 82: 259-264.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia Ed. Saunders Elsevier 6th edition. 2007.
4. Broide D. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 121: 560-70.
5. Rivera J, Gilfillan A. Molecular regulation of mast cell activation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117: 1214-25.
6. Fainboim L, Geffner J. *Introducción a la inmunología humana*. 5^a Edición. Argentina Editorial Panamericana. 2005.
7. Ming O, Flavell R. Contextual regulation of inflammation: A duet by transforming growth factor and interleukin-10. *Immunity* 2008; 28: 468-476.
8. DeLany J. Leptin hormone and other biochemical influences on systemic inflammation. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 2008; 12: 121-132.