

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares

Inflammatory Acute Response. Biochemical and Cellular Considerations

Milagros Lisset León Regal¹ Ania Alvarado Borges¹ José Omar de Armas García¹ Luciano Miranda Alvarado¹ Javier Antonio Varens Cedeño¹ José Ángel Cuesta del Sol¹

¹ Universidad de Ciencias Médicas, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

Cómo citar este artículo:

León-Regal M, Alvarado-Borges A, de-Armas-García J, Miranda-Alvarado L, Varens-Cedeño J, Cuesta-del-Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2015 [citado 2015 Abr 21]; 5(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329>

Resumen

La inflamación aguda constituye una respuesta natural, de carácter protector, que pretende librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular y de las consecuencias que esta provoca. Luego de una lesión celular, comienza una cascada compleja de interacciones bioquímicas y celulares, mediadas por la actividad de múltiples agentes químicos, que provocan cambios en la microvasculatura, así como un aumento de leucocitos en la zona de la lesión, y finalmente los signos de la respuesta inflamatoria aguda. El presente trabajo tuvo como objetivo argumentar sobre los mecanismos que explican los cambios vasculares, y el establecimiento de los signos de la respuesta inflamatoria aguda, con un nivel de profundidad molecular. Se consultaron 18 artículos de revistas científicas, 2 libros y otras fuentes de información a las que se accedió por medio de los principales gestores de la red informática, sumando un total de 20 fuentes.

Palabras clave: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, procesos químicos, células

Abstract

The acute inflammation constitutes a natural, protective-character response that intends to free the organism of the initial cause of the cell lesion and of the consequences that it provokes. The present work aimed at arguing on the mechanisms that explain the vascular changes, and the establishment of the signs of the acute inflammatory response with an in-depth molecular level. 18 articles of scientific magazines, 2 books and other sources of information that was accessed by means of the principal managers of the computer network, adding up a total of 20 sources, were consulted. Right after a cell lesion; a complex group of biochemical and cell interactions begins, mediated for the activity of multiple chemical agents, which provoke changes in the microvasculature, as well as an increase of leucocytes at the lesion's zone, and finally the acute inflammatory response's signs.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, biochemical processes, cells

Aprobado: 2015-01-05 14:19:45

Correspondencia: Milagros Lisset León Regal. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. metdecanato@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Existen indicios de que desde tiempos inmemorables (año 3000 a.c.), aparecieron descritos algunos signos de la inflamación. No obstante, el primero en detallar los cuatro signos cardinales de la inflamación fue Celsus (escritor romano del siglo I d.c.).¹ Luego Virchow añadió el quinto signo clínico; actualmente se pueden reconocer que los cinco signos cardinales de la inflamación son: rubor, tumor, calor, dolor e impotencia funcional (signo de Virchow).² En 1793, el cirujano escocés Hunter, destacó un aspecto que en la actualidad es considerado obvio: “La inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica que produce un efecto saludable en el organismo en que tiene lugar”. Cohnheim (1839-1884) fue el primer investigador que utilizó el microscopio para observar vasos sanguíneos inflamados en membranas finas y translúcidas, como el mesenterio y la lengua de la rana. Tras la observación de las alteraciones iniciales del flujo sanguíneo, el edema posterior al incremento de la permeabilidad vascular, la migración leucocitaria, este autor realizó grandes e insuperables contribuciones. El biólogo ruso Metchnikoff descubrió el proceso de la fagocitosis en 1882, este investigador llegó a la conclusión de que el objeto de la inflamación era el de hacer llegar las células con capacidad fagocitaria a la zona de lesión. No obstante, al poco tiempo las investigaciones de Elie Metchnikoff y Paul Ehrlich demostraron que tanto los factores celulares (fagocitos) como los factores séricos (anticuerpos) eran imprescindibles para la defensa frente a microorganismos. A estos nombres se debe añadir el de Sir Thomas Lewis, quien, mediante experimentos sencillos sobre la respuesta inflamatoria de la piel, estableció el concepto de que diversas sustancias químicas inducidas localmente por el estímulo de una lesión, como la histamina, que son factores mediadores de las alteraciones vasculares de la inflamación. Este concepto fundamental constituye la base de los importantes descubrimientos de los mediadores químicos de la inflamación y de la posibilidad de utilizar fármacos antiinflamatorios.^{1,2}

Son diversos los estímulos que pueden ocasionar una lesión tisular, ya sean de tipo exógenos o endógenos. Son estos los que pueden dar lugar a una compleja reacción en el tejido conectivo vascularizado que se denomina, inflamación. Esta reacción de carácter vascular da lugar a la acumulación de líquido y leucocitos en los tejidos extravasculares.^{3,4}

La respuesta inflamatoria (RI) está estrechamente relacionada con el proceso de reparación. La RI es útil para destruir, atenuar o mantener localizado al agente lesivo, y simultáneamente inicia una serie de acontecimientos que pueden determinar la cura o reconstrucción del tejido lesionado;¹ por esta razón se afirma que la inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector, y de no existir este proceso, las infecciones se propagarían de manera incontrolada, las heridas no se curarían nunca y los órganos lesionados presentarían lesiones supurativas de forma permanente. Sin embargo, en ciertas situaciones, como en reacciones alérgicas y enfermedades crónicas, el proceso inflamatorio constituye el mecanismo patogénico básico.^{2,3}

La inflamación presenta dos fases bien diferenciadas: aguda y crónica. La inflamación aguda tiene una evolución relativamente breve; sus características fundamentales son la exudación de líquido y de proteínas plasmáticas (edema), y la migración de leucocitos (principalmente neutrófilos). La inflamación crónica tiene una duración mayor y se caracteriza por la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular.¹

Es de especial interés para los autores de la presente revisión explicar el por qué de los cambios secundarios (contiguo a una lesión tisular) que tienen lugar en la respuesta inflamatoria aguda (RIA), los cuales determinan los signos de la inflamación.

Teniendo en cuenta que las múltiples y complejas reacciones que tienen lugar en un área inflamatoria (tejido conectivo vascularizado) son las desencadenantes finalmente de los signos de la inflamación^{1,2} resulta conveniente preguntarse: ¿Cuáles son los elementos celulares y moleculares implicados en la RIA, causantes de todos los acontecimientos de la inflamación?

Varios son los elementos implicados en la RIA, entre ellos consideraremos en nuestro trabajo los siguientes: el plasma, células circulantes (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos), los vasos sanguíneos y los constituyentes celulares (mastocitos, fibroblastos y macrófagos) y extracelulares (colágeno, elastina, glicoproteínas de adhesión como la fibronectina, laminina, colágeno no fibrilar, tenascina, y proteoglicanos) del tejido conjuntivo;¹ además, la respuesta celular y vascular de la

RIA están mediadas por factores químicos provenientes del plasma o de las células que son activadas por el propio estímulo inflamatorio. Estos mediadores actúan de forma aislada, secuencial o en combinación, y en fases posteriores amplifican la RI e influyen en su evolución. Las células y tejidos necróticos también pueden activar la formación de mediadores químicos.³

El presente trabajo contempla como objetivos: argumentar las interacciones bioquímicas y celulares presentes en la respuesta inflamatoria aguda, que determinan las espontáneas transformaciones vasculares en el área de la lesión, así como, explicar la aparición de los signos clínicos de la inflamación aguda sobre la base de los acontecimientos bioquímicos y celulares que tienen lugar durante la respuesta inflamatoria aguda, de manera que quede a disposición del estudiante de las Ciencias Médicas, y de todo profesional interesado, un conjunto de documentos que contengan información sumamente detallada acerca de este tema, que permitan explicar; desde las modificaciones en el calibre de los vasos, que da lugar al aumento de flujo de sangre, las

alteraciones en la microvasculatura que determinan la salida hacia el intersticio de proteínas plasmáticas y leucocitos, así como la migración de leucocitos desde el punto donde abandonan la circulación hasta el foco de la lesión. Este trabajo aportará valiosa información hacia la vinculación básica y clínica del estudiante de Medicina y a la formación integral del futuro egresado, para lo cual fue consultada la literatura nacional e internacional actualizada, relacionada con esta temática.

DESARROLLO

Se conoce que la respuesta inflamatoria aguda (RIA) comprende una secuencia de eventos importantes, así como los mecanismos estructurales y moleculares que están de base a estos procesos; también se conoce que son los distintos mediadores químicos los que contribuyen a que ocurran dichos eventos.^{2,5}

Los mediadores químicos fundamentales en la RIA, teniendo en cuenta que son la causa de los acontecimientos, así como su origen y principales acciones, en nuestra opinión son los siguientes. (Tabla 1).

Tabla 1. Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria aguda

Mediador químico	Acción
Histamina y serotonina (aminas vasoactivas)	Incremento de la permeabilidad
Bradicinina	Incremento de la permeabilidad y dolor
C3a (producto del complemento, anafilotoxinas)	Incremento de la permeabilidad opsonina
C5a (producto del complemento, anafilotoxinas)	Incremento de la permeabilidad, quimiotaxis, adhesión y activación leucocitaria
Prostaglandinas (metabolitos del ácido araquidónico)	Vasodilatación, dolor, fiebre, activa a otros mediadores
Leucotrieno B ₄ (metabolito del ácido araquidónico)	Quimiotaxis, adhesión y activación leucocitaria
Leucotrieno C ₄ , D ₄ , E ₄ (metabolitos del ácido araquidónico)	Incremento de la permeabilidad, broncoconstricción, vasoconstricción
Metabolitos del oxígeno (radicales libres)	Incremento de la permeabilidad, lesión endotelial y tisular
Factor activador de plaquetas (PAF)	Incremento de la permeabilidad, broncoconstricción, cebado de leucocitos
Interleucina-1 (IL-1) y Factor de necrosis tumoral (TNF) (citocinas)	Reacciones de fase aguda, activación endotelial, quimiotaxis
Óxido nítrico	Incremento de la permeabilidad, vasodilatación, citotoxicidad

Instantáneamente después de una lesión ocurren cambios en el flujo sanguíneo y en el calibre de

los vasos; paralelamente comienzan las alteraciones en la permeabilidad vascular,

situación que va seguida de la extravasación leucocitaria y de plasma (con distintos factores cruciales en la RI).

Acontecimientos vasculares

o Vasodilatación

Secundario a una lesión, sea cual sea su naturaleza, hay un período inconstante y transitorio de vasoconstricción arteriolar; luego aparecen en el sitio dañado, determinadas cantidades de histamina, lo que produce vasodilatación e hiperemia activa (aumento de flujo sanguíneo en la zona de la lesión), que causa enrojecimiento y aumento de la temperatura.^{3,4}

La histamina es el mediador de la fase aguda y se encuentra almacenada en gránulos de células cebadas, basófilos y plaquetas. Es secretada en respuesta a lesiones de tipo físico, como los traumatismos, el frío o el calor; o ante la presencia de agentes inflamatorios como son: moléculas del complemento (C3a, C5a), proteínas lisosomales, interleucinas (IL) IL1, IL8.^{1,6}

Otro de los mediadores que pudieran aparecer en el sitio lesionado es el óxido nítrico (NO), liberado en este caso por células endoteliales en respuesta al estímulo lesivo. Su acción principal es la vasodilatación a través de la relajación del músculo liso de la pared vascular. Además de los endotelios es también producido por neuronas específicas y macrófagos. Se sintetiza a partir de L-arginina, oxígeno molecular, nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) y otros cofactores, por acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). La NOS endotelial es activada rápidamente por el aumento del calcio citosólico.^{1,6,7}

Después se produce una lentificación del flujo sanguíneo local, lo que ocurre por un aumento progresivo de la permeabilidad vascular con extravasación de líquido y aumento de la viscosidad sanguínea en los vasos de menor calibre, determinando el establecimiento del estado de estasis vascular. A medida que evoluciona el estasis se produce la orientación periférica (marginación) de los leucocitos, que se adhieren al endotelio, atraviesan la pared vascular y se dirigen al intersticio.^{1,2,5}

Los autores de la actual revisión creen conveniente aclarar que los eventos vasculares, así como otros, no ocurren paso por paso, sino

que se desarrollan colocándose uno sobre otro, prácticamente de manera simultánea. Sin embargo continúan manifestándose de manera secuencial. Estos son:⁶

1. Vasodilatación arteriolar y capilar, que provoca la apertura de capilares y vénulas, inducida por la acción de diferentes mediadores sobre el músculo liso vascular, principalmente histamina y óxido nítrico.
2. Aumento del flujo sanguíneo (hiperemia) por las arteriolas, que es la causa de la aparición de eritema (rubor) en el sitio de la inflamación.
3. Aumento de la permeabilidad de la microvasculatura, salida de un exudado inflamatorio hacia los tejidos extravasculares y aparición de edema inflamatorio.
4. Acumulación anormal y excesiva de sangre, la salida de líquido provoca un aumento de la viscosidad de la sangre, lo cual aumenta la concentración de los glóbulos rojos (congestión venosa).
5. Disminución de la velocidad de la sangre en pequeños vasos (estasis sanguínea).
6. Acumulación periférica de los leucocitos, marginación y pavimentación leucocitaria.
7. Al mismo tiempo, las células endoteliales son activadas por los mediadores de la inflamación, expresando moléculas en sus membranas que favorecen la adhesión de los leucocitos, fundamentalmente los neutrófilos polimorfonucleares (PMN).
8. Paso de leucocitos (PMN en primer lugar, seguidos por los macrófagos) desde los vasos al intersticio: migración celular, con formación del infiltrado inflamatorio.^{5,6}

Aumento de la permeabilidad vascular en la RIA:

La alteración de la permeabilidad constituye la característica principal y de mayor especificidad de la IA, provoca el exudado profuso hacia el intersticio. La pérdida de proteínas del plasma reduce la presión osmótica intravascular y el incremento en el intersticio; secundario a la

vasodilatación aumenta la presión hidrostática intravascular, lo que conduce a una importante salida y acumulación de líquido en el tejido intersticial, formándose finalmente el edema.^{2,7}

En condiciones normales el endotelio no permite la salida de proteínas y el intercambio se produce por pinocitosis.⁶ Si se tiene en cuenta que el intercambio de líquido y la permeabilidad vascular dependen estrictamente de la integridad del endotelio,^{1,7} entonces vale preguntarse: ¿Cómo pueden ser vulneradas las bases morfológicas del endotelio durante una RIA?

El aumento de la permeabilidad vascular se genera por varios mecanismos, que pueden producirse simultáneamente:

1. Formación de aberturas entre las células endoteliales de las vénulas: mecanismo activado por la histamina, bradicinina, leucotrienos, sustancia P y otros tipos de mediadores químicos. Esta forma de filtración solo afecta a las vénulas.⁸ El proceso parece estar mediado por mecanismos intracelulares agonistas, donde está implicada la fosforilación de proteínas contráctiles de los endotelios, que se conoce como respuesta inmediata.⁹ La bradicinina (otro mediador) es liberada por la activación del sistema de las cininas; este sistema genera péptidos vasoactivos a partir de proteínas plasmáticas denominadas cininógenos y mediante proteasas específicas denominadas calicreínas; uno de estos péptidos vasoactivos es la bradicinina, potente inductor del aumento de la permeabilidad vascular, así como del dolor. El sistema de las cininas es activado por el factor de Hageman (XII de la coagulación), el cual a su vez es activado por la lesión en la pared vascular y expresión de cargas negativas (colágeno y membrana basal).^{1,2,7} Los leucotrienos (mediador lipídico) son productos del metabolismo del ácido araquidónico (AA). El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de

carbono (ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico), se halla en el interior de las células esterificado con los fosfolípidos de membrana. Ante estímulos mecánicos, químicos (factor activador de plaquetas, C5a) y físicos se activan las fosfolipasas celulares, las que liberan al AA de su unión con la membrana. Los metabolitos del AA (eicosanoides) son sintetizados mediante dos clases de enzimas: ciclooxigenasas (obteniéndose prostaglandina y tromboxanos) y lipooxigenasas (obteniéndose leucotrienos y lipoxinas).^{3,10} La prostaglandina G₂ (PG₂) es el principal metabolito de la vía de la ciclooxigenasa en los mastocitos; esta junto con prostaglandinas E₂ (PGE₂) y F_{2α} (PGF_{2α}), las que tienen una distribución más amplia, dan lugar a vasodilatación y potencian la formación del edema.¹ En el caso de la sustancia P hay que afirmar que desempeña un importante papel en el inicio de una RI. Constituye un neuropéptido (abundante en fibras nerviosas del pulmón y el sistema gastrointestinal). Es un potente mediador del incremento de la permeabilidad vascular; además se involucra en la transmisión de señales dolorosas, regulación de la tensión arterial y estimulación de la secreción por parte de células inmunitarias y endocrinas.^{9,11}

2. Reorganización del citoesqueleto (retracción endotelial): están implicados la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) y el interferón gamma (IFN-γ), así como la hipoxia. Se conoce como respuesta tardía. La IL-1 y el TNF comparten muchas propiedades biológicas, y son producidos por los macrófagos activados. Su secreción puede estar estimulada por lesiones físicas, endotoxinas, inmunocomplejos y toxinas.^{3,10,11} En cuanto al incremento de la permeabilidad, estas citocinas inducen

la síntesis de moléculas de adhesión endotelial y de otras citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, eicosanoides y NO; también la síntesis de enzimas asociadas a la remodelación de la matriz, y el aumento en la trombogenicidad del endotelio;¹² así como estimulan la síntesis y actividad de enzimas colagenasas. El TNF induce además la agregación y cebado de los neutrófilos, liberándose enzimas proteolíticas, contribuyendo a la lesión tisular.^{1,3,11}

3. Aumento de la trancitosis: el transporte de fluidos y proteínas a través de las propias células endoteliales (y no entre ellas) puede realizarse mediante canales que se forman a partir de vacuolas y vesículas no recubiertas interconectadas (denominado orgánulo vesiculovacuolar). Parece que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) estimula el número y el tamaño de estos canales.⁸
4. Lesión endotelial directa, con necrosis y desprendimiento de las células endoteliales: la necrosis de las células endoteliales provoca su separación de la pared del vaso, creando de esta forma una apertura en él. Puede producirse en heridas severas, como quemaduras, o por la acción tóxica de microbios que afectan directamente el endotelio. Los PMN que se adhieren a las células endoteliales también pueden dañarlas. En este caso, la pérdida de líquido continúa hasta que se forma un trombo o se repara el daño. Se conoce como respuesta inmediata prolongada.^{1,13}
5. Lesión endotelial mediada por leucocitos: los leucocitos adheridos al endotelio liberan formas tóxicas de oxígeno y de enzimas proteolíticas que terminan por dañar al endotelio, con el consiguiente aumento de la permeabilidad.^{8,9}

Acontecimientos celulares en la RIA:

Una de las funciones características e importantes de la inflamación, es el aporte de leucocitos a la zona de la lesión. Los leucocitos fagocitan a los patógenos, destruyen a las bacterias y a los microorganismos, y degradan el tejido necrótico, pero también pueden prolongar la lesión tisular al liberar enzimas, mediadores químicos y especies reactivas del oxígeno (radicales libres de oxígeno, RLO).^{2,3,6,10} La secuencia de eventos que se producen desde que los leucocitos salen de la luz vascular hasta que alcanzan el tejido intersticial (extravasación) se pueden dividir en:

1. Intravascular: marginación, rodamiento y adhesión.
2. Transmigración a través del endotelio (diapédesis).
3. Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.

Cuando el flujo de las vénulas es normal, los leucocitos se desplazan a las paredes del vaso porque disminuyen las fuerzas de cizallamiento (debido al incremento de la permeabilidad vascular); este proceso de acumulación se denomina marginación. Después se adhieren al endotelio transitoriamente (rodamiento) hasta que llegan a un punto en el que se adhiere firmemente. Con el tiempo el endotelio puede quedar revestido de leucocitos (pavimentación). Tras su adhesión firme, los leucocitos emiten sus pseudópodos hacia las uniones que existen entre las células endoteliales, se introducen apretadamente a través de ellas, y quedan situados entre la célula endotelial y la membrana basal. Luego atraviesan la membrana basal y salen al espacio extravascular, este último mecanismo se denomina diapédesis.^{9,10}

Procesos moleculares en las etapas de adhesión y transmigración, así como la influencia de los mediadores químicos en dichos procesos:

Se conoce con certeza que la adhesión y transmigración están determinadas fundamentalmente por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de los leucocitos y endotelios, y que los factores quimiotácticos y algunas citoquinas influyen en estos procesos regulando la expresión de superficie y la intensidad de fijación de estas moléculas de adhesión.^{9,11,12} Los receptores de adhesión corresponden a:

1. Selectinas: presentan una región

N-terminal extracelular relacionada con las lectinas fijadoras de azúcares, se encuentra la E-selectina (confinada al endotelio), la P-selectina (presente en el endotelio y las plaquetas), y la L-selectina (en leucocitos). Se unen a las formas sialiladas de los oligosacáridos, que a su vez están unidos de forma covalente con glicoproteínas de tipo mucina.

2. Inmunoglobulinas: ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular tipo 1) y VCAM-1 (molécula de adhesión vascular tipo 1); ambas son de adhesión endotelial e interactúan con las integrinas de los leucocitos.
3. Integrinas: glicoproteínas de adhesión transmembrana. Los principales receptores de tipo integrinas son: para la ICAM-1 las beta integrinas (LFA-1 y MAC-1; para la VCAM-1 las integrinas $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) y $\alpha_4\beta_7$.¹¹

Conociendo los distintos tipos moleculares endoteliales y leucocitarios implicados directamente en la adhesión resulta importante preguntarse: ¿Cómo se encuentran reguladas estas moléculas para inducir la adhesión de los leucocitos en la inflamación?

1. Redistribución de las moléculas de adhesión hacia la superficie celular: la P-selectina se encuentra normalmente en la membrana de gránulos intracitoplasmáticos (cuerpos de Weibel-Palade). Al ser estimulada por la histamina, trombina, y el factor activador de plaquetas (PAF), la P-selectina se redistribuye hacia la superficie celular, en donde puede fijar a los leucocitos, es importante en la fase inicial del rodamiento leucocitario.^{7,8,10,11} El PAF es un mediador químico derivado de los fosfolípidos. Desde el punto de vista químico es una acetil-gliceril-eter-fosforilcolina. Es producido por mastocitos, basófilos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, endotelios y plaquetas. Realiza sus

efectos a través de un receptor acoplado a una proteína G (activación del segundo mensajero). Además de inducir la adhesión leucocitaria sobre el endotelio, también provoca desgranulación, quimiotaxis, estallido oxidativo, agregación plaquetaria y en concentraciones elevadas causa vasoconstricción y broncoconstricción.^{1,8,11}

2. Inducción de las moléculas de adhesión sobre el endotelio: las citoquinas (IL-1 y TNF) inducen la síntesis y expresión en superficies de las moléculas de adhesión endotelial. La E-selectina, que no existe normalmente en el endotelio, es inducida por la IL-1 y TNF, y actúa como mediador de la adhesión de neutrófilos, monocitos y ciertos linfocitos al unirse a sus receptores.¹² Estas citoquinas también activan a las ICAM-1 y VCAM-1.^{7,8}
3. Aumento de intensidad de fijación: este es el mecanismo más importante para la fijación de las integrinas. Para que LFA-1 se adhiera a la ICAM-1, los neutrófilos deben ser activados, de manera que la LFA-1 pase de un estado de baja afinidad a uno de elevada afinidad por la ICAM-1, debido a que la integrina sufre una transformación de tipo configuracional. Los agentes principales que causan esta activación leucocitaria son las quimiocinas, elaboradas por el endotelio o por otras células que proceden de la zona de lesión. Durante la inflamación, el aumento de la afinidad de la FNA-1, junto con el incremento de la expresión de la ICAM-1 determina las condiciones necesarias para que se produzca una tensa unión leucocito-endotelio. La interacción VCAM-1 parece ser un elemento necesario para la posterior transmigración a través del endotelio.¹²

Teniendo en cuenta que en la RIA, la migración celular que se evidencia es de neutrófilos principalmente, resulta necesario plasmar la secuencia de acontecimientos para la adhesión y transmigración de neutrófilos en la IA.

1. Activación endotelial: los mediadores incrementan la expresión de E-selectinas y P-selectinas en la zona de inflamación.
2. Rodamiento: interacción de selectinas y sus ligandos de carbohidratos.
3. Adhesión firme: mediada por la expresión de las integrinas de los leucocitos, aumentando la intensidad de la fijación.
4. Transmigración: mediada por la interacción ICAM-1/integrinas.

El estado de activación de los distintos leucocitos puede influir sobre la capacidad de adhesión de ellos, ya que utilizan moléculas diferentes.¹³

La transmigración se produce fundamentalmente a través de las uniones intercelulares, estando implicadas ciertas moléculas de adhesión presentes en las uniones de los endotelios; una de ellas se denomina PCAM-1 (familia de los genes codificadores de inmunoglobulinas). La diapédesis leucocitaria se produce predominantemente en las vénulas (excepto en los pulmones, en los que se observa también en los capilares). Después de atravesar la capa endotelial, los leucocitos rebasan la membrana basal con la contribución de colagenasas, las que degradan la membrana basal.^{1,2,10}

Relaciones entre la coagulación y la inflamación

Se hace necesario hacer un breve resumen del íntimo y estrecho contacto del sistema de la coagulación con el proceso inflamatorio agudo, así como de la importancia de dicho proceso. También resulta clave aclarar que se hará referencia a lo enfatizado en el nuevo modelo de la coagulación, o teoría celular de la coagulación.

Conjuntamente con los cambios vasculares secundarios a una lesión, también es activada la cascada de la coagulación, como consecuencia de la lesión endotelial y la exposición del factor tisular (FT), y la interacción de este con el factor VII de la coagulación (proconvertina). En la actualidad, el factor VII junto a su cofactor (el factor tisular) se les considera la piedra angular de la activación de los procesos coagulatorios. El factor tisular es una proteína de membrana presente de manera abundante en las células que rodean el lecho vascular, sobre todo fibroblastos y músculo liso; es el único factor de la coagulación que normalmente no está presente en la sangre. La mayor parte del factor VII se encuentra en la sangre en forma de

cimógeno y solo un 1 % circula de manera activa, su principal activador es el factor X.^{4,7}

El nuevo modelo de la coagulación manifiesta que esta ocurre en tres fases: iniciación, amplificación y propagación. La primera fase, la de iniciación, ocurre en las células portadoras de factor tisular (subendotelial); en la fase de amplificación, el sistema se prepara para la producción a gran escala de trombina y finalmente la tercera fase; de propagación, ocurre en la superficie plaquetaria y resulta en la producción de grandes cantidades de trombina.⁶

Dos componentes específicos del sistema de la coagulación activado actúan como enlaces entre la coagulación y la inflamación:

1. Trombina: la trombina, obtenida como resultado de la activación de la protrombina precursora, degrada moléculas de fibrinógeno para generar hebras de fibrina que dan lugar a la formación de un coágulo insoluble. Durante esta conversión se obtienen fibrinopéptidos, los que inducen un incremento de la permeabilidad vascular y estimulan la actividad quimiotáctica de los leucocitos. La trombina también induce un aumento en la adhesión leucocitaria y en la proliferación de fibroblastos.^{1,6,7}
2. *Factor Xa*: el factor de Stuart-Prower (factor X), como se le conocía anteriormente, es una proteasa de serina que, junto con el cofactor Va y fosfolípidos de membrana, forma el complejo protrombinasas que activa a la trombina. Representa el primer factor de la vía final común en el modelo antiguo de la hemostasia y tiene, de la misma manera, dos fuentes potenciales de activación: el complejo factor VIIa/FT y el complejo IXa/VIIIa. Esta proteasa de la coagulación, al unirse al receptor efector de la proteasa celular-1, actúa como un mediador, de la RIA, causando un aumento de la permeabilidad vascular y de la exudación leucocitaria.^{1,4,6,7}

También el factor XIIa, por medio del sistema de las cininas, activa al activador del plasminógeno tisular (liberado por el endotelio, leucocitos y otros tejidos), este desdobra al plasminógeno (proteína plasmática) para generar plasmina (proteasa multifuncional). La principal función de la plasmina es lisar las hebras de fibrina; pero en cuanto a la inflamación, la plasmina fragmenta el C3, obteniéndose productos fragmentados de C3 que se suman a los productos de degradación de la fibrina, todos estos elementos resultantes pueden tener propiedades de inducción de la permeabilidad.¹

Quimiotaxis

Después de la extravasación, los leucocitos alcanzan la zona de lesión, mediante un proceso denominado quimiotaxis (locomoción orientada sobre un gradiente químico). Todos los leucocitos responden en mayor o menor medida a los estímulos quimiotácticos.^{3,6}

Los factores quimiotácticos lo podemos dividir en: exógenos y endógenos. Los agentes exógenos son generalmente los productos bacterianos (péptidos que poseen un aminoácido terminal N-formil-metionina y otros de naturaleza lipídica).^{1,3,4}

Los factores quimiotácticos endógenos son:

1. Componentes de sistema del complemento (especialmente C5a): el sistema del complemento (C) está formado por 20 proteínas (junto a sus productos de fragmentación). Actúa en los procesos inmunes inespecíficos (RIA) y adaptativos de defensa frente a microorganismos. Tiene como objeto final la lisis a través del complejo de ataque de membrana (MAC). Los factores derivados de las reacciones del sistema del complemento afectan a diversos fenómenos de la inflamación, y entre estos a la quimiotaxis; un ejemplo es el producto C5a, que es un potente agente quimiotáctico para neutrófilos (en la RIA), monocitos, eosinófilos y basófilos, y además incrementa la adhesión de leucocitos al endotelio mediante la activación de los propios leucocitos y el aumento de la intensidad de unión de las

integrinas de superficie a su ligador endotelial. El complemento puede ser activado por dos vías: la vía clásica y la alternativa; la primera comienza con la fragmentación del C3 (proteína del C') mediada por la unión de un complejo antígeno-anticuerpo al C1 (proteína del C'); la vía alternativa consiste en la activación del C3 directamente por las superficies de microorganismos, polisacáridos complejos y endotoxinas, aunque mediado por un grupo específico de componentes séricos denominado sistema de properdina.^{1,13,14}

2. Los productos de la vía de la lipoxigenasa, principalmente el leucotrieno B₄ (LTB₄): el LTB₄ es un potente agente quimiotáctico y activador de repuestas funcionales de neutrófilos, como la agregación y adhesión de los leucocitos al endotelio venular, la generación de radicales libres de oxígeno y la liberación de enzimas lisosomales.^{1,13,15}
3. Las citoquinas (especialmente las quimiocinas como la IL-8): las quimiocinas son una superfamilia de proteínas de bajo peso molecular (8 a 10 kD), que tienen como principal acción inducir la quimiotaxis de tipos específicos de leucocitos. Todas las quimiocinas presentan similitudes en sus secuencias de aminoácidos. Se clasifican en cuatro clases principales (por sus actividades biológicas relativamente diferentes). Dentro de estas se pueden mencionar a la IL-8 (de la clase C-X-C), que actúa fundamentalmente sobre los neutrófilos, es secretada por macrófagos activados, endotelios y otros tipos celulares; y su secreción es inducida por otras citocinas (IL-1 y TNF- α). Las quimiocinas de clase C-C (proteína de atracción de monocitos, eotaxina proteína inflamatoria de macrófagos tipo 1 α) producen atracción sobre monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos, pero no sobre

neutrófilos. Las quimiocinas de clase C (linfotactina) son relativamente específicas de los linfocitos). Las quimiocinas de clase CX3C, como la fractalcina, puede actuar como agente quimiotáctico o molécula de adhesión.^{1,13} La inmovilización de las quimiocinas parece ser inevitable para el mantenimiento de los gradientes de quimiotaxis necesarios para el reclutamiento y el infiltrado leucocitario hacia los tejidos. Las quimiocinas realizan sus actividades mediante su unión a receptores encontrados en superficie celular, los que están relacionados con la proteína G. Estos receptores contienen siete asas transmembrana, por lo que se conocen como receptores serpentina. Habitualmente los leucocitos expresan más de un tipo de estos receptores.^{1,10,11,15}

Conociendo los principales factores quimiotácticos y la definición de quimiotaxis, vale preguntarse: ¿Qué mecanismos leucocitarios determinan quimiotaxis y, ¿Cómo estas sustancias son capaces de inducir el movimiento leucocitario dirigido?.¹⁴

Las respuestas a estas preguntas están estrechamente relacionadas con la puesta en marcha de mecanismos de segundos mensajeros, protagonistas de los acontecimientos bioquímicos de la activación leucocitaria. La fijación de agentes quimiotácticos a receptores específicos de la membrana leucocitaria da lugar a la activación de la fosfolipasa C (efecto mediado exclusivamente por proteínas G), esto produce la hidrólisis de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂) en inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG), así como la liberación de calcio (primero de las reservas intracelulares de calcio y luego por la afluencia de calcio extracelular); es el aumento del calcio citoplasmático el principal responsable del ensamblaje de los elementos contráctiles responsables de los movimientos ameboides leucocitarios.^{7,10,11}

El movimiento es de carácter ameboso, con la emisión de pseudópodos, en cuyo interior se llevan a cabo una intensa actividad contráctil de

filamentos de actina y miosina. Los eventos contráctiles están controlados por el efecto de los iones calcio y del fosfoinositol sobre distintas proteínas reguladoras de la actina (gelsolina, filamina, calmodulina y profilina).¹⁴

¿Cómo diferencia el leucocito un factor quimiotáctico endógeno, de uno procedente del agente causante de la lesión, con el fin de dirigirse al sitio del estímulo original?

La migración y posición de los leucocitos están determinadas por el patrón de receptores que expresen para las sustancias de atracción y por la secuencia de gradientes de quimiocinas que se encuentren. Además, los factores quimiotácticos provenientes del sitio de la lesión anulan a los gradientes derivados del huésped.^{5,13,14}

Muchos factores quimiotácticos pueden inducir también otras respuestas en los leucocitos. Estas respuestas también pueden ser generadas por la fagocitosis y por los complejos antígeno-anticuerpos:¹⁰

- Producción de metabolitos del ácido araquidónico, a partir de fosfolípidos, por la activación de la fosfolipasa A₂ por el diacilglicerol (DAG) y el calcio intracelular.
- Desgranulación y secreción de enzimas lisosomales, y activación del estallido oxidativo, estos procesos están inducidos por la activación de una proteína quinasa y mediada por el DAG.
- Modulación de las moléculas de adhesión leucocitaria.
- Cebado: aumento de la velocidad e intensidad de la activación leucocitaria, el principal protagonista del cebado es el TNF.¹⁵

Fagocitosis

La fagocitosis y la liberación de enzimas por los neutrófilos y macrófagos constituyen dos de los principales efectos beneficiosos de la acumulación de leucocitos en el foco inflamatorio.^{8,11}

Se lleva a cabo en tres pasos distintos, aunque estrechamente relacionados:

1. Reconocimiento y fijación del agente inflamatorio: los agentes son reconocidos cuando están cubiertos de opsoninas que se unen directamente a receptores de leucocitos. Las opsoninas más

importantes son: el fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG), el C3b (generado por la activación del complemento), y proteínas plasmáticas de fijación de carbohidratos (lectinas) denominadas colectinas que se unen a las paredes celulares de los microorganismos. Los receptores leucocitarios son: el FcγR (que reconocen el fragmento Fc de la IgG); los receptores del complemento 1, 2 y 3, que interactúan con el C3b, y los receptores C1q (que se unen a las colectinas).

2. Englobamiento de la partícula: la fijación de la partícula opsonizada al receptor FcγR es suficiente para poner en marcha el englobamiento, este proceso es intensificado por la presencia adicional de receptores del complemento, aunque la unión aislada a estos receptores requiere su activación, por parte de la fibronectina y laminina extracelular para dar comienzo a un correcto englobamiento. El englobamiento ocurre por medio de pseudópodos hasta que se forma un fagosoma. La membrana del fagosoma se fusiona con gránulos lisosomales, descargando estos últimos su contenido. Mientras tanto el fagocito se desgranula.
3. Destrucción o degradación del material fagocitado: por medio de mecanismos oxidativos, o enzimas proteolíticas del fagolisosoma. Si las enzimas lisosómicas no son capaces de destruir el agente, este se multiplica e induce lesión tisular y necrosis.^{3,15,16}

Mecanismos oxidativos:

Cuando un fagocito actúa sobre un cuerpo extraño, como en el caso de una bacteria, su consumo de oxígeno aumenta, así como la glucogenólisis. El incremento en consumo de oxígeno recibe el nombre de estallido oxidativo, y produce especies reactivas del oxígeno (radicales libres) con efectos antimicrobianos. Los radicales libres son especies químicas con un solo electrón en su órbita externa no emparejado.

En este estado el radical es extremadamente inestable, y entra en reacción con sustancias orgánicas e inorgánicas.^{14,17}

Los compuestos de oxígeno son tóxicos, tanto para el agente patógeno como para la propia célula, por lo cual se retienen en compartimentos intracelulares.^{5,6} Este método de destruir microbios invasores mediante el uso de moléculas portadoras de especies reactivas de oxígeno recibe el nombre de destrucción intracelular dependiente de oxígeno. Este mecanismo se clasifica de dos tipos.^{17,18}

- El primer tipo, se produce con la obtención dependiente de oxígeno de un radical superóxido. Esto ocurre por la rápida activación de una oxidasa (NADPH oxidasa), que oxida al NADPH (nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducido), y en el proceso se reduce el oxígeno a ion superóxido, que es una sustancia bactericida rica en oxígeno. La NADPH oxidasa es un complejo sistema enzimático multiproteico constituido por al menos siete proteínas. Los radicales superóxido también reaccionan con radicales hidroxilo, que contribuyen a la destrucción del microbio invasor. Posteriormente el superóxido es convertido en peróxido de hidrógeno (H₂O₂); también se obtienen iones hidroxilo (OH[•]). Estas especies químicas pueden combinarse con el NO para formar productos intermedios reactivos del nitrógeno.^{1,17}
- El segundo tipo, implica el uso de la enzima mieloperoxidasa (MPO), presente en los gránulos de los neutrófilos. Cuando los gránulos se fusionan con un fagosoma, se libera mieloperoxidasa al fagolisosoma, esta enzima, en presencia de un haluro como es el cloro (Cl), convierte el H₂O₂ en hipoclorito (HOCl). El hipoclorito es extremadamente tóxico para las bacterias, pues las destruye por halogenación (el haluro se une de forma covalente a los constituyentes celulares) o por la oxidación de proteínas y lípidos (peroxidación lipídica). El sistema H₂O₂-MPO-haluro es el sistema bactericida de mayor eficacia en los neutrófilos. La mieloperoxidasa contiene un pigmento hemo, que hace que las secreciones ricas en neutrófilos, como el pus y los esputos infectados, sean de color verde. Finalmente los microorganismos muertos son degradados más tarde por la acción de hidrolasas lisosomales.

1,11,12,18

La liberación extracelular de cantidades bajas de estos potentes mediadores (radicales libres) pueden incrementar la expresión de las quimiocinas (IL-8), las citocinas y las moléculas de adhesión leucocitaria endotelial. Sin embargo, en concentraciones mayores pueden producir lesión en el huésped. No obstante, en el suero, líquidos tisulares y células diana poseen mecanismos antioxidantes protectores frente a estos radicales derivados del oxígeno y de sus efectos potencialmente perjudiciales. Dentro de los antioxidantes están: la ceruloplasmina, que es una proteína sérica fijadora del cobre (metal de transición que dona y acepta electrones, contribuyendo con la formación de radicales) la transferrina, la enzima superóxido dismutasa, la enzima catalasa (que destoxifica el H_2O_2), y la enzima glutatión peroxidasa.^{1,4,19}

La intensidad y las consecuencias de las potentes acciones bactericidas de los radicales libres derivados del oxígeno en una reacción inflamatoria estarán determinadas por el equilibrio entre la producción de dichas especies químicas, y el papel que desempeñen los sistemas o mecanismos dirigidos a su inactivación.

Mecanismo intracelular independiente de oxígeno

Los fagocitos también pueden matar microbios mediante cuatro métodos independientes de oxígeno, pero de forma más ineficiente. El primero utiliza proteínas con carga eléctrica que dañan la membrana bacteriana. El segundo utiliza lisozimas, estas enzimas destruyen la pared celular bacteriana. El tercero utiliza lactoferrinas presentes en los gránulos de los neutrófilos, que extraen el hierro del medio, metal que es esencial para las bacterias. El cuarto tipo utiliza proteasas y enzimas hidrolíticas, que actúan digiriendo las proteínas de bacterias destruidas.⁶

Mecanismo extracelular

El interferón gamma (antiguamente denominado factor activador de macrófagos) es un promotor de la producción de óxido nítrico por parte de los macrófagos. La fuente de la sustancia puede ser linfocitos T $CD4^+$, linfocitos T $CD8^+$, células NK, linfocitos B, linfocitos TNK, monocitos, macrófagos o células dendríticas. El óxido nítrico es liberado por el macrófago y, debido a su

toxicidad, mata a los microbios situados cerca del macrófago. Los macrófagos activados producen y secretan factores de necrosis tumoral. Esta citoquina mata las células tumorales y a las infectadas por virus, y ayuda a activar al resto de células del sistema inmunitario.^{4,17}

Los signos clínicos en la respuesta inflamatoria aguda y sus mediadores moleculares

Con los elementos hasta aquí tratados, se hace necesario explicar cómo conciertan los diferentes actores químicos y celulares en la aparición de los signos clínicos de la respuesta inflamatoria aguda:

- Rubor: este signo se constata en la mayoría de los tejidos inflamados cuando son accesibles a la inspección y no se interponen pigmentos (v.gr. melanina), y es debido principalmente a las variaciones del flujo sanguíneo local: vasodilatación arteriolar con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo local (hiperemia) y en menor medida a la hemoconcentración (que deriva del aumento de la permeabilidad del endotelio) y la congestión venosa consecuente; todos estos procesos conducen a un mayor recuento de hematíes por volumen plasmático en el área inflamada, lo que le imprime un tono rojo que varía desde rosado hasta tonalidades violáceas en función de variables como el tiempo de evolución, la extensión, el sitio anatómico, etc. En la génesis de la dilatación arteriolar están implicados mediadores químicos producidos por el endotelio vascular y elementos celulares del tejido como los mastocitos, dentro de dichos mediadores se encuentran las prostaglandinas, especialmente la prostaglandina o PGI_2 derivada del endotelio vascular, el óxido nítrico (NO) también secretado por el endotelio, cuya producción se incrementa al aumentar el flujo de calcio al interior de la célula durante la lesión celular, (otra fuente importante de NO, la constituyen macrófagos y leucocitos que son inducidos a producir este gas en respuesta a determinadas citocinas como el TNF, y la histamina que es considerada el mediador principal en la fase transitoria inmediata de la inflamación. Esta actúa uniéndose a receptores H_1 del músculo liso arteriolar y del endotelio vascular provocando respectivamente relajación de las fibras lisas y aumento de la permeabilidad.

El aumento de la permeabilidad del endotelio vascular es otra transformación crítica de la dinámica microcirculatoria durante la inflamación, y aunque su efecto clínico más notable es el edema o la tumefacción local, aquellos mediadores responsables de este fenómeno influyen en la hemoconcentración y la estasis sanguínea, que son importantes al explicar el signo rubor; una vez más se evidencia que en la fisiopatología de tales signos se establece una interesante dialéctica de concatenación y superposición entre diferentes fenómenos, que al ser responsables comunes de uno y otro signo, constituyen nexos que reafirman la unidad de este complejo proceso de inmunidad.

Anteriormente se analizó la importancia del aumento de la permeabilidad vascular y las transformaciones endoteliales que lo propician, seguidamente se relacionan de manera concisa los mediadores químicos inductores de tales transformaciones:

Aminas vasoactivas (histamina y serotonina).

Bradicinina: es un nonapéptido vasoactivo resultado de la activación del sistema de cininas, cuya acción es breve al ser rápidamente inactivada por enzimas cininasas (un ejemplo interesante de dichas enzimas lo constituye la enzima convertidora de angiotensina I, cuya inhibición con fármacos usados para el tratamiento de la hipertensión arterial produce efectos adversos asociados al incremento de la bradicinina y su acción en el ámbito de la respuesta inflamatoria, precisamente como inductor del aumento de la permeabilidad vascular).

Leucotrienos C_4 , D_4 , E_4 , estos son derivados del ácido araquidónico por la vía de las 5-lipoxigenasa y químicamente se diferencian de otros leucotrienos (ej: LTB_4) por la presencia de cisteína. Son producidos fundamentalmente por mastocitos (no se encuentran en sus gránulos, su producción y secreción se inicia en una fase más tardía luego de la degranulación) y por los leucocitos que arriban al sitio de la lesión, por lo que a diferencia de otros mediadores, los leucotrienos entran relativamente más tarde a jugar su rol en el escenario de la inflamación, sin embargo, su efecto es notablemente mayor que la histamina y son responsables de prolongar el aumento de la permeabilidad vascular restringida a la porción venular.

Otros mediadores que intervienen en este

proceso son el factor activador de plaquetas (PAF) y la sustancia P.

- Tumor: se define así, al aumento de volumen del sitio inflamado, el principal factor fisiopatológico lo constituye el aumento de la permeabilidad vascular y la formación consecuente de un exudado compuesto por proteínas de elevado peso molecular (Ej: fibrina) células del sistema inmune y restos celulares del propio organismo y del germen agresor en caso de existir.

Los mediadores responsables del aumento de la permeabilidad endotelial ya se trataron, solo se relacionan los factores quimiotácticos y activadores de los leucocitos. Estos son: Factor $C5a$ del sistema del complemento, leucotrieno B_4 , quimiocinas, interleuquina-1, TNF y los productos bacterianos (proteoglicanos de la pared, lipoproteínas, etc).

- Calor: el aumento de la temperatura en el sitio de inflamación se explica a partir de la hiperemia reactiva cuyo mecanismo de producción ya fue explicado, cuando la temperatura se eleva en todo el organismo (fiebre) se debe, a la liberación en el contexto de la respuesta inflamatoria aguda, de pirógenos como la IL-1, el TNF y las prostaglandinas, capaces de ser transportados por la sangre hacia el centro de control térmico del hipotálamo.
- Dolor: se debe a la acumulación en el sitio dañado de sustancias químicas capaces de estimular a las terminaciones nerviosas libres del dolor. La bradicinina parece ser la más dolorosa de las sustancias, podría ser el mediador más capaz de causar el tipo de dolor propio de una lesión tisular.⁴ Otro de los mediadores implicados en la génesis del dolor es la sustancia P, que al parecer es secretada por las fibras nerviosas amielínicas tipo C (transmisoras del dolor de tipo lento o quemante) a nivel de la medula espinal. También algunas prostaglandinas (PG), como la PGE_2 (producto del metabolismo del AA por medio de la ciclooxigenasa), son causantes del dolor, la PGE_2 es hiperalgésica debido a que hace que la piel presente hipersensibilidad frente a los estímulos dolorosos.^{1,16,7} Además, la intensidad con que se percibe el dolor guarda correlación con el aumento local de la

concentración de iones potasio (K); y las enzimas proteolíticas pueden atacar directamente las terminaciones nerviosas y causar dolor, al alterar la permeabilidad iónica de sus membranas.⁴

La impotencia funcional: fue incluida por Virchow como quinto signo de la inflamación y es importante aclarar que no solo se evidencia, por ejemplo, en la dificultad o imposibilidad para movilizar una extremidad lesionada durante una lesión ósea, (fenómeno inducido casi completamente por la respuesta subcortical ante el dolor), sino que incluye la pérdida o la pérdida funcional de cualquier órgano en que se produce una respuesta inflamatoria (ejemplo: disfunción intestinal en la enterocolitis, defecto motor debido a un absceso cerebral, etc.) por tanto, no es el dolor y la reacción primaria del organismo a él, quien explica en toda su amplitud este signo inflamatorio, pues puede aparecer impotencia funcional durante la respuesta inflamatoria sin constatar ese otro signo (v.gr. el propio absceso cerebral puede conducir a la pérdida de la función de un sitio cortical determinado digamos, la corteza motora, sin que exista en el proceso manifestación algica). La destrucción tisular se erige pues, a juicio de los autores del presente trabajo, como la principal causante de la impotencia funcional referida por Virchow como parte de la respuesta inflamatoria, si bien el dolor puede causarla (sobre todo en afecciones del sistema osteomioarticular). Dentro de los mediadores químicos que producen tal daño tisular se encuentran las enzimas lisosomales del neutrófilo y macrófago, dentro de ellas colagenasa, elastasa, lisozima, histaminasa, fosfatasa alcalina, hidrolasas, etc.

Productos del oxígeno altamente reactivos (radicales libres): forman parte del arsenal con que cuentan macrófagos, neutrófilos, linfocitos y otros grupos celulares para combatir gérmenes lesivos, al liberarse durante procesos como la fagocitosis frustrada (forma incompleta de fagocitosis en que se liberan al medio contenido de lisosomas y peroxisomas) producen lesión en el medio a partir de la peroxidación lipídica de las membranas, alteraciones en la estructura proteica y daño a los ácidos nucleicos.

El óxido nítrico en exceso también funge como causante de lesión tisular, por mecanismos todavía no bien dilucidados aunque se alude a la existencia de derivados suyos capaces de interactuar con los productos de oxígeno reactivo.

La aparición de la fiebre depende de señales humorales procedentes del organismo. Está coordinada por el hipotálamo, y además incluye un grupo de respuestas endocrinas, autónomas y conductuales; todas estas respuestas se conocen, en conjunto, como reacción de fase aguda. Las citocinas desempeñan un papel clave en la génesis de la fiebre. La IL-1, que es producida y liberada a la circulación en respuesta a agentes infecciosos o reacciones tóxicas e inmunológicas, así como la IL-6 (cuya producción puede ser inducida por la IL-1) y el TNF- α y los interferones pueden causar fiebre, actuando como pirógenos endógenos primarios.^{1,5,16,17} Estas citocinas envían señales al cerebro para causar fiebre de las siguientes maneras:

- Pueden penetrar en el cerebro a través de las porciones carentes de barrera hematoencefálica (áreas específicas de las superficies de los ventrículos cerebrales).
- Pueden atravesar la barrera hematoencefálica mediante mecanismos de transporte.
- Transmiten señales al cerebro por medio del nervio vago.
- Pueden activar la vasculatura cerebral estimulando la liberación de mediadores como las PGE, el NO o la IL-1 β ; estos actúan sobre células cerebrales directamente.^{5,17,19}

En RIA leves, en que los niveles de citocinas son bajos, la señal de estas puede ser transmitida por el nervio vago. Sin embargo, en sepsis más importantes los niveles de citocinas son más elevados, y es más importante la ruta vascular para la activación cerebral.^{1,5,17} Estas citocinas, sea cual sea la vía, actúan específicamente sobre el hipotálamo anterior, desde aquí se envían señales a hipotálamo posterior, donde se producen prostaglandinas específicas, luego estas actúan sobre el centro vasomotor en el tronco encefálico, específicamente sobre el área vasoconstrictora simpática encargada de la vasoconstricción cutánea; así hay un paso de sangre desde el lecho superficial cutáneo al lecho vascular profundo, ocurriendo una disminución en la pérdida o disipación del calor y, apareciendo finalmente la fiebre.^{1,19,20}

Aunque las alteraciones de la hemodinámica, de la permeabilidad y de los leucocitos se han descrito de forma secuencial, en la RIA estos fenómenos se producen de manera simultánea, como una extrema organización, aunque aparentemente desordenada.

CONCLUSIONES

Luego de exponer los conocimientos actuales sobre los mecanismos bioquímicos y celulares que propician el establecimiento de las principales características de la RIA, se puede enunciar que:

Secundario a una lesión tisular se desencadenan una serie de reacciones químicas y celulares en el área dañada, que determinan potentes cambios vasculares (vasodilatación, incremento de la permeabilidad), que resultan en un aumento del exudado; estos acontecimientos están regulados exclusivamente por mediadores químicos (principalmente histamina, leucotrienos, IL-1, TNF). Simultáneamente a los cambios vasculares, tiene lugar el movimiento de leucocitos desde la luz vascular hacia la zona de la lesión, pasando estos por pasos secuenciales: adhesión, transmigración y quimiotaxis, teniendo lugar la activación leucocitaria, inducida por los factores quimiotácticos, por la fagocitosis y/o por los complejos antígeno-anticuerpo. El paso final en la fagocitosis de las bacterias es su destrucción y degradación, esto ocurre principalmente por mecanismos dependientes de oxígeno, teniendo lugar la producción de metabolitos reactivos del oxígeno. De los mediadores químicos, la IL-1 y el TNF tienen gran relevancia al provocar las reacciones de fase aguda, tienen efectos endoteliales, y efectos sobre los fibroblastos y los leucocitos. Los mediadores son activados por productos bacterianos, inmunocomplejos, toxinas y otras citoquinas. Los signos están determinados por el papel de varios mediadores de la inflamación, así el dolor, es causado principalmente por la actividad de prostaglandinas, bradicinina y sustancia P; el calor, por la hiperemia en el sitio de lesión como consecuencia de vasodilatación; el rubor, por la propia hiperemia; el tumor, por la aparición del edema (condicionado por prostaglandinas, óxido nítrico, aminas vasoactivas, bradicinina, sustancia P y leucotrienos).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Acute and chronic inflammation. In: Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th. ed. New York: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 58-31.
2. Cook JM, Deem TL. Active participation of

endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol.* 2005 ; 77 (4): 487-95.

3. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol.* 2006 ; 1 (1): 467-96.
4. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 11va. ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
5. Dale DC, Boxer L, Liles WC. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood.* 2008 ; 15 (112): 935-45.
6. Gómez RA, Guerra T, Dita L, Fernández JD, Cabrera M. Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. *Medisur [revista en Internet].* 2011 ; 9 (2): [aprox. 10p]. Available from: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/articulo/view/1177/633>.
7. Ganter MT, Pittet JF. New insights into acute coagulopathy in trauma patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010 ; 24 (1): 15-25.
8. Kluger MA, Zahner G, Paust HJ, Schaper M, Magnus T, Panzer U, et al. Leukocyte-derived MMP9 is crucial for the recruitment of proinflammatory macrophages in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2013 ; 83 (5): 865-77.
9. Roca J, Pujols L, Agusti C, Xaubet A, Mulla J, Gimferrer JM, et al. La ciclooxigenasa-2 está regulada al alza en el pulmón y en los tumores bronquiales de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2011 ; 47 (12): 584-9.
10. Cañete J. Bitopatología de la membrana sinovial en la artritis psoriasica. *Reumatol Clin.* 2012 ; 8 Suppl 1: S10-S14.
11. Bugatti S, Manzo A, Bombardieri M, Vitolo B, Humby F, Kelly S, et al. Synovial tissue heterogeneity and peripheral blood biomarkers. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 ; 13 (5): 440-8.
12. Fernández MA, Gebara E. Hiperostosis cortical neonatal. Un efecto colateral de la administración prolongada de prostaglandinas E1. *Arch argent pediatr.* 2011 ; 109 (2): 154-9.
13. Kalloghlian AK, Frayha HH, de Moor MM. Cortical hyperostosis simulating osteomyelitis after short-term prostaglandin E1 infusion. *Eur J*

Pediatr. 1996 ; 155 (3): 173-4.

14. Li L, Fox B, Keeble J, Salto M, Winyard P, Wood M, et al. The complex effects of the slow-releasing hydrogen sulfide donor GYY4137 in a model of acute joint inflammation and in human cartilage cells. *J Cell Mol Med.* 2013 ; 17 (3): 365-76.

15. Bouchaud G, Gehrke S, Krieg C, Kolios A, Hafner J, Navarini A, et al. Epidermal IL-15Ra acts as an endogenous antagonist of psoriasiform inflammation in mouse and man. *J Exp Med.* 2013 ; 210 (10): 2105-17.

16. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 ; 105 (9):

1135-43.

17. Van P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007 ; 82 (6): 1375-81.

18. Savill J. Apoptosis in resolution of inflammation. *J Leukoc Biol.* 1997 ; 61 (4): 375-80.

19. Ildefonso JA, Arias J. Fisiopatología de la lesión hepática por isquemia-reperfusión. *CIRESP.* 2010 ; 87 (4): 202-9.

20. Del Puerto L, Pérez S, Girón A, Peces G. Papel de la inflamación en la etiopatogenia de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2010 ; 46 Suppl 11: S2-7.