

Bordés González, R. Profesor Titular de Bioquímica de la E.U.C.S

Martínez Beltrán, M. Profesora Asociada de Anatomía de la E.U.C.S.

García Olivares, E. Profesor Titular de Inmunología de la F. de Medicina.

Guisado Barrilao, R. Catedrático de Anatomía de la E.U.C.S.

Universidad de Granada
Departamento de Enfermería y Fisioterapia
Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud

INTRODUCCIÓN

La inflamación es un proceso tisular constituido por una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares de finalidad defensiva frente a agresiones físicas, químicas o biológicas. Los aspectos básicos que se destacan en el proceso inflamatorio son en primer lugar, la focalización de la respuesta, que tiende a circunscribir la zona de lucha contra el agente agresor. En segundo lugar, la respuesta inflamatoria es inmediata, de urgencia y por tanto, preponderantemente inespecífica, aunque puede favorecer el desarrollo posterior de una respuesta específica. En tercer lugar, el foco inflamatorio atrae a las células inmunes de los tejidos cercanos. Las alteraciones vasculares van a permitir, además, la llegada desde la sangre de moléculas inmunes (2, 7, 9).

Clásicamente la inflamación se ha considerado integrada por los cuatro signos de Celso: Calor, Rubor, Tumor y Dolor. Como veremos posteriormente, el calor y rubor se deben a las alteraciones vasculares que determinan una acumulación sanguínea en el foco. El tumor se produce por el edema y acúmulo de células inmunes, mientras que el dolor es producido por la actuación de determinados mediadores sobre las terminaciones nerviosas del dolor.

FASES DE LA INFLAMACIÓN

De forma esquemática podemos dividir la inflamación en cinco etapas:

- 1- Liberación de mediadores. Son moléculas, la mayor parte de ellas, de estructura elemental que son liberadas o sintetizadas por el mastocito bajo la actuación de determinados estímulos.
- 2- Efecto de los mediadores. Una vez liberadas, estas moléculas producen alteraciones vasculares y efectos quimiotácticos que favorecen la llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio.
- 3- Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio. Proceden en su mayor parte de la sangre, pero también de las zonas circundantes al foco.
- 4- Regulación del proceso inflamatorio. Como la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio también integra una serie de mecanismos inhibidores tendentes a finalizar o equilibrar el proceso.
- 5- Reparación. Fase constituida por fenómenos que van a determinar la reparación total o parcial de los tejidos dañados por el agente agresor o por la propia respuesta inflamatoria.

LIBERACIÓN DE MEDIADORES. EL MASTOCITO

Aunque todos los tejidos al lesionarse van a liberar mediadores de la inflamación, la fuente principal de los mismos es el mastocito. Esta es una célula inmune inespecífica que también procede de la médula ósea, aunque los mecanismos de su diferenciación no son bien conocidos. El mastocito contiene en el citoplasma gránulos con mediadores de la inflamación preformados. Cuando se activa, libera estos factores, junto con otros de carácter lipídico que son sintetizados de novo. El mastocito se detecta en casi todos los tejidos, siendo localizado principalmente alrededor de los pequeños vasos, sobre los que actuarán los mediadores una vez liberados (2, 4, 9).

La liberación de mediadores ocurre por distintas causas, pero quizás la más frecuente sea la lesión directa de la célula por el agente agresivo. Cuando la inflamación progresa y se acumulan en el foco suficientes factores activados del complemento, el C3a y el C5a, actuando sobre receptores de membrana, inducen la activación del mastocito y la consiguiente

liberación de mediadores. Otro mecanismo de activación se desarrolla mediante la IgE que es captada en la membrana del mastocito, ya que éste presenta receptores para la porción Fc de esta inmunoglobulina (FcR). El antígeno activa al mastocito cuando conecta específicamente con dos IgE contiguas sobre la membrana (4, 5)

Los mecanismos bioquímicos que subyacen a este proceso no son aún bien conocidos. Parece que el proceso se inicia en la membrana con activación de adenilato-ciclase y de fosfolipasa A2. La adenilato-ciclase determina un incremento inicial de la concentración intracitoplasmática de cAMP, mientras que la fosfolipasa ataca a los lípidos de membrana produciendo ácido araquidónico (8, 1). También aumenta la permeabilidad de membrana al Ca⁺⁺, con lo que se incrementa la concentración de este ión en el citoplasma (8). El aumento de la concentración de Ca⁺⁺ y el del cAMP determinan la formación de microtúbulos en el mastocito, así como el movimiento de gránulos citoplasmáticos hacia la membrana celular, produciéndose posteriormente la fusión de los gránulos con ésta y la liberación de mediadores al espacio extracelular. Estos mediadores, que se encontraban preformados en los gránulos, son principalmente histamina, enzimas proteolíticas, el factor quimiotáctico del eosinófilo (ECF-A, eosinophil chemotactic factor), factor quimiotáctico del neutrófilo (NCF, neutrophil chemotactic factor) y heparina (4).

El ácido araquidónico formado puede seguir dos vías metabólicas, la de la enzima ciclo-oxigenasa que determina la producción de prostaglandinas (PG) y tromboxanos y la de la lipooxigenasa que conduce a la formación de leucotrienos (LT) (8). Todas estas sustancias de carácter lipídico, sintetizadas de novo por el mastocito, son un segundo grupo importante de mediadores de la inflamación.

El basófilo es una célula preponderantemente sanguínea, acude a los tejidos durante el proceso inflamatorio y supone un refuerzo en la liberación de mediadores ya que se activa por los mismos mecanismos que el mastocito y libera mediadores equivalentes a los de esta célula (9).

EFFECTOS DE LOS MEDIADORES

Mediadores preformados

1. Histamina. Es un mediador ampliamente distribuido por el organismo aunque se detecta principalmente en el mastocito y basófilo. Deriva, por descarboxilación, del aminoácido histidina. Actuando sobre los receptores H1 (histamina 1) de los vasos produce vasodilatación e incremento de la permeabilidad. Como veremos posteriormente, cuando la histamina actúa sobre receptores H2 (histamina 2) produce efectos inhibidores o reguladores de la inflamación (2, 3).
2. Enzimas proteolíticas. De las distintas enzimas proteolíticas liberadas por el mastocito, quizás la más interesante sea la kininogenasa que actúa sobre las proteínas procedentes de la sangre y denominadas kininógenos, produciendo su ruptura en péptidos más pequeños denominados kininas. Las kininas inducen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y estimulan las terminaciones nerviosas del dolor (3).
3. Factores quimiotácticos. El ECF-A incluye dos tetrapéptidos de alrededor 500 d. de peso molecular que atraen eosinófilos al foco inflamatorio, induciendo simultáneamente la activación de estas células. El NCF es una proteína de un peso molecular superior a 750.000 d. con capacidad de atraer y activar al neutrófilo (10).
4. Heparina. Al inhibir la coagulación, favorece la llegada al foco inflamatorio desde la sangre de moléculas y células. Es, además, un factor regulador, por lo que será estudiado en el apartado correspondiente.

Mediadores sintetizados de novo

1. PGE2. Es la prostaglandina más importante en el proceso inflamatorio. Produce vasodilatación y dolor. En coordinación con el factor C5a y LTB4 aumenta la permeabilidad vascular. El efecto antiinflamatorio de la aspirina se debe a que al bloquear la vía de la ciclo-oxigenasa impide la formación de esta prostaglandina (1, 6).
2. LTB4. Es un factor quimiotáctico para eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y macrófagos.
3. Factor activador de plaquetas (PAF: Platelets Activating Factor). Este factor tiene varias propiedades. Activa las plaquetas determinando su agregación, con la liberación de mediadores por parte de estos cuerpos e inicio de los procesos de coagulación. Produce además, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Es, por otra parte, un potente factor quimiotáctico y activador de neutrófilos (4, 6).

LLEGADA DE MOLÉCULAS Y CÉLULAS INMUNES AL FOCO INFLAMATORIO

Desde el punto de vista cronológico, los mediadores de la inflamación van a producir básicamente dos efectos. En una primera fase inicial, alteraciones vasculares que facilitan el trasvase de moléculas desde la sangre al foco inflamatorio, así como la producción de edema. En una segunda fase, más tardía, las propias alteraciones vasculares, así como la liberación en el foco de factores quimiotácticos, determinan la llegada de células inmunes procedentes de la sangre y de los tejidos circundantes (3, 7, 9)

Fase inicial. Llegada de moléculas

1. Inmunoglobulinas. Los anticuerpos se unen y bloquean el germen y sus toxinas. La IgM e IgG activan el complemento por la vía clásica. La IgG, a su vez, se une a los receptores por la porción Fc (FcR) que presentan los fagocitos en su membrana, potenciando la fagocitosis (7).

2. Factores del complemento. Además de la activación de la vía clásica indicada anteriormente, el complemento se puede activar por la vía alternativa, por productos liberados directamente por el germen. Cuando el complemento, siguiendo una u otra vía, alcanza la vía común produce la lisis del germen o la célula extraña inductora de la inflamación. Los factores C3a y C5a, actuando sobre receptores de membrana, activan al mastocito y basófilo induciendo la liberación de mediadores y amplificando, de esta forma, el fenómeno inflamatorio. El C5a es un potente factor quimiotáctico, mientras que el C3b, uniéndose a receptores de membrana de los fagocitos, potencia la fagocitosis (2, 3).
3. Kininógenos. Sobre estas moléculas actúan las kininogenasas liberadas por el mastocito y basófilo dando lugar a las kininas (4).
4. Proteínas de la fase aguda. Destacaremos entre ellas a la proteína C Reactiva (PCR) que tiene la capacidad de fijar determinados gérmenes como el neumococo y de activar el complemento por la vía clásica (9).
5. Factores de la coagulación.

Fase tardía. Llegada de células

1. Basófilo. Contribuye, junto con el mastocito, a la liberación de mediadores.
2. Neutrófilo. Es de las primeras células en llegar al foco inflamatorio. Elimina al germen mediante fagocitosis o liberando factores tóxicos que contiene en sus gránulos citoplasmáticos y produciéndole, así, una muerte extracelular (7).
3. Monocito/Macrófago. Procedente de la sangre el monocito, y de los tejidos cercanos el macrófago, llegan al foco más tardíamente. El monocito, en los tejidos, se diferencia en macrófago. Esta célula presenta idénticas funciones a las señaladas para el neutrófilo. Actúa además, como célula presentadora del antígeno a las células específicas T y B, iniciando, de esta forma, la respuesta específica (5, 10).

El macrófago sintetiza un péptido inespecífico, la interleucina 1 (IL-1), que es una auténtica hormona del Sistema Inmune, ya que pasando a la sangre produce efectos sobre distintas partes del organismo. Determina la aparición de fiebre, probablemente induciendo la síntesis de PGE en las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos del hipotálamo; a su vez la PGE actúa sobre el centro termorregulador. Sobre la médula ósea favorece la producción y liberación de neutrófilos, con la consiguiente neutrofilia. En el hígado incrementa la síntesis de proteínas de la fase aguda (2, 7).

A nivel local, la IL-1 activa la proliferación y diferenciación de las células T y B contribuyendo, así a la respuesta específica. También activa la proliferación de fibroblastos y producción de colágeno, fenómenos incluidos en la fase de reparación de la inflamación.

4. Linfocitos T y B. Potenciados por el macrófago inician la respuesta específica. Las células B procedentes de los tejidos linfoides asociados a tejidos o mucosas sintetizan IgE, que unidas al mastocito o basófilo pueden potenciar la inflamación. Por otra parte, las células T comienzan a producir linfoquinas que prolongan la inflamación en una respuesta inmune más elaborada (9).
5. Eosinófilo. Aunque es una célula citotóxica en las infecciones parasitarias, parece además tener en la inflamación una función reguladora, por lo que será estudiada en el siguiente apartado.

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Como la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio se encuentra estrechamente regulado, evitando, así una respuesta exagerada o perjudicial. Algunos de los mediadores que producen activación, al variar su concentración o actuar sobre distintos receptores, van a producir inhibición, consiguiendo, de esta forma, un equilibrio o modulación de la respuesta inflamatoria. Los siguientes factores intervienen en esta regulación (2, 7, 9):

1. Histamina. Actuando sobre receptores H₂, induce en el mastocito y basófilo una inhibición de la liberación de mediadores, inhibe la actividad del neutrófilo, inhibe la quimiotaxis y activa las células T supresoras.
2. PGE. Produce en el mastocito y basófilo una inhibición de la liberación de mediadores y sobre los linfocitos una inhibición de la proliferación y diferenciación.
3. Agonistas autonómicos. El mastocito y basófilo parecen presentar receptores α y β -adrenérgicos y γ -colinérgicos que sugieren que la liberación de mediadores podría estar sometida a una regulación autonómica. La activación del receptor β -adrenérgico produce una inhibición, mientras que la activación del α -adrenérgico y γ -colinérgico inducen la estimulación.
4. Heparina. Inhibe la coagulación y la activación de los factores del complemento.
5. Eosinófilo. Esta célula, atraída por el ECF-A, acude al foco inflamatorio donde libera una serie de enzimas que degradan determinados mediadores potenciadores de la inflamación. La histaminasa actúa sobre la histamina, la arilsulfatasa sobre los leucotrienos y la fosfolipasa sobre el PAF (6, 7).

REPARACIÓN

Cuando las causas de la agresión han desaparecido o han sido eliminadas por la propia respuesta inflamatoria, se inician los procesos de reparación. Estos procesos integran la llegada a la zona de fibroblastos que van a proliferar y sintetizar colágeno, proliferación de células epiteliales y proliferación de vasos dentro de la herida (2, 3).

No se conocen bien los mediadores responsables de estos fenómenos, parece ser que la IL-1 es la responsable de la activación de los fibroblastos.

BIBLIOGRAFÍA

1. David, P; Bailey, PJ; Glodenberg, MM; Ford-Hutchinson, AW. The role of the arachidonic acid products in pain and inflammation. *Ann. Rev. Immunol.* 1984; 335 (2)
2. Gallin, JI. Inflammation. En: Paul, WE. (Ed.) *Fundamental Immunology*. Raven Press, New York, 1989: 721-733
3. Gallin, JI; Goldstein, IM; Snyderman, R. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. Raven Press, New York, 1988
4. Ishizaka, K. Mast cell activation and mediator release. *Progress in Allergy*, 1984; vol. 34
5. Koo, CH; Sherman, JW; Band, L; Goetzl, E. Molecular diversity of human leukocyte receptors. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leucotriene Res.* 1989; 191 (19)
6. Larsen, GL; Herison, PM. Mediators of inflammation. *Ann. Rev. Immunol.* 1983; 335 (1)
7. Male, DK; Champion, B; Cooke, A; Owen, M. Cell traffic and inflammation. En: *Advance Immunology*. 2ª ed. Ed Gower London-New York 1991
8. Martínez Beltrán, M. Valoración de la lesión medular traumática mediante espectroscopia de RMN de protones (ERMNH1) Estudio experimental. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. Junio, 1992
9. Roit, IM; Brostoff, J; Male, DK: *Inmunología*. 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1992
10. Snyderman, R; Pike, MC. Chemoattractant receptors on phagocytic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 1984; 257 (2). 1984