

INFLAMACION: MEDIADORES QUIMICOS

Toledo Yupanqui Carla Lorena ¹

RESUMEN

La inflamación es un proceso que ocurre en el organismo vivo, como respuesta al daño tisular producido por microorganismos, partículas extrañas o células alteradas.

El inicio de la respuesta inflamatoria como consecuencia a la lesión del tejido se produce dentro de la microvasculatura, con posterior manifestación de alteraciones en la estructura de la pared vascular, modificando así la integridad de las células endoteliales donde se infiltran líquido y componentes plasmáticos desde el interior de los vasos hacia el compartimiento extravascular, procesos que son mediados por sustancias químicas, que son pequeñas moléculas de lípidos, aminoácidos y proteínas que llevan la información específica hacia las células lesionadas.

De esta forma la respuesta inflamatoria puede ser originada en las células plasmáticas y la activación del sistema del complemento, o bien ser de origen celular al estar incluidos dentro de gránulos intracelulares (mediadores preformados en gránulos secretores y de nueva síntesis). De esta forma, su liberación, llevará a una secuencia de sucesos que dan las características propias de la inflamación.

PALABRAS CLAVE

Inflamación. Mediadores químicos. Vasodilatación. Permeabilidad vascular.

ABSTRACT

Inflammation is a process that occurs in the living body in response to tissue damage caused by microorganisms, foreign particles or disrupted cells.

The onset of the inflammatory response due to tissue damage occurs within the microvasculature, with subsequent manifestation of alterations in the structure of the vascular wall, thus changing the integrity

of the endothelial cells which infiltrate liquid and plasma components from the vessels to the extravascular compartment, processes that are mediated by chemicals, small molecules are lipids, amino acids and proteins which carry information specific to the injured cells.

In this way the inflammatory response may be caused in cells plasma and activation of the complement system, or be of cellular origin to be included within intracellular granules (preformed mediators and newly synthesized secretory granules). Thus, release, will lead to a sequence of events leading to inflammation own characteristics.

KEY WORDS

Inflammation. Chemical mediators. Vasodilation. Vascular permeability.

INTRODUCCION

La inflamación es una reacción vascular caracterizada por el desplazamiento de líquido y leucocitos como respuesta al daño tisular provocado por agentes lesivos, tales como microorganismos, partículas extrañas y células metabólicamente alteradas que se localizan por fuera de los vasos sanguíneos, por lo que las células del sistema inmune y las proteínas plasmáticas deben ser rápidamente movilizadas hacia estas zonas en respuesta al proceso lesional.

Esta acción es producida por los mediadores (proteínas plasmáticas o células) que regulan la respuesta vascular a la agresión, encontrándose:

- a) **MEDIADORES DE ORIGEN CELULAR:** que a su vez tienen dos derivados:
 - a. **Mediadores preformados en gránulos secretores:** formados en el interior de gránulos al interior de los mastocitos para luego ser secretados en los tejidos lesionados. Se mencionan la histamina y serotonina que constituyen aminas vasoactivas, liberadas al inicio de la inflamación.

¹Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

La *histamina*, es un mediador de origen celular preformado al interior de los mastocitos que están en el tejido conectivo contiguo a los vasos sanguíneos, además de los basófilos y plaquetas de la sangre. Este mediador se libera por degranulación en respuesta a :

- a. lesión física (frio o calor);
- b. reacciones alérgicas,
- c. liberación de fragmentos del complemento denominados anafilotoxinas (C3a y C5a)
- d. proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos,
- e. neuropéptidos y
- f. citocinas (IL-1, IL-8).

Por tanto, se considera que las funciones de la histamina actúan dilatando las arteriolas, aumentando la permeabilidad de las vénulas y activando las células endoteliales.¹²

A su vez, la *serotonina* es un mediador vasoactivo preformado en el interior de las plaquetas y células enteroendocrinas. Su liberación de las plaquetas se estimula cuando entran en contacto con el colágeno, trombina, adenosindifosfato y complejo antígeno-anticuerpo, provocando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.¹⁻²

- b. **Mediadores de nueva síntesis:** Son metabolitos derivados del ácido araquidónico tales como: prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas, y son sintetizados por dos tipos de enzimas: ciclooxigenasa (que forma las prostaglandinas y tromboxanos), lipooxigenasa que origina lipoxinas (para formar los ácidos monohidroeicoso etranicoico y dihidroeicosatetranicoico) y leucotrienos.

También se encuentran Las *prostaglandinas*, que provienen de los mastocitos, macrófagos y células endoteliales que participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación, estas se forman por la

acción de dos ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, siendo las más importantes en la inflamación la :

- PGE₂, PGD₂: que induce la vaso y broncodilatación, inhiben además la función de las células inflamatorias.
- PGF_{2α}: participando en el estímulo de la vaso y broncoconstricción.
- PGI₂: que además de la vaso y broncodilatación, inhibe la función de las células inflamatorias.
- TxA₂: induce vasoconstricción.¹⁻²

Por su parte, el grupo de enzimas del tipo *lipooxigenasa* es responsable de la elaboración de *leucotrienos* sintetizados en los leucocitos ejerciendo efectos vasculares. En este grupo se mencionan a: la enzima 5-lipooxigenasa predominante en los neutrófilos, el precursor de los leucotrienos, convirtiendo el ácido araquidónico en ácido 5-hidroieicosatetranicoico que es quimiotáctico para los neutrófilos. El LTB₄, que es un potente quimiotáctico activador de neutrófilos y estimula la adhesión de las células fagocíticas al endotelio. Ahora bien los leucotrienos que contienen cisteína (LTC₄, LTD₄, LTE₄), acrecientan la permeabilidad vascular, induciendo la contracción del músculo liso que a su vez constriñen las vías aéreas intrapulmonares, produciendo broncoespasmo.¹⁻²⁻³

Se mencionan igualmente a las *lipoxinas*, que son productos bioactivos formados a partir del ácido araquidónico por la vía de las lipooxigenasas, al contrario de los leucotrienos y prostaglandinas, las lipoxinas son inhibitoras de la inflamación, reduciendo la incorporación de los leucocitos y los componentes celulares de la inflamación, así como la reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos y la adherencia al endotelio.¹⁻²⁻³

Otros mediadores de nueva síntesis, son las citocinas, que son proteínas originadas en los macrófagos, linfocitos, células

endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo regulando las funciones de otros tipos celulares.

De igual manera se tomará en cuenta al factor de necrosis tumoral de origen plaquetario participa en la inflamación aguda mediante el estímulo de endotoxinas, productos microbianos, inmunocomplejos y lesiones físicas.

La *interleucina 1* (IL-1), implicada en la fiebre, proveniente de macrófagos y algunas células epiteliales es controlada mediante un complejo celular multiproteico respondiendo a estímulos generados en microbios y células muertas, que activa a las proteasas degradando el precursor inactivo sintetizado de nuevo de IL-1 para formar citocina con actividad biológica, entonces los pacientes afectados presentan fiebre con otras manifestaciones sistémicas de la inflamación.¹⁻²⁻³

En la inflamación crónica, la participación de la *interleucina 12* (IL-12) proveniente de macrófagos y células dendríticas, produce un aumento del IFN- γ . De igual forma los macrófagos muestran a los antígenos frente a los linfocitos T formando moléculas de membrana y citocinas (IL-12), estimulando la respuesta de los linfocitos T.¹⁻²⁻³

Ahora bien el *óxido nítrico* es un mediador de la inflamación que se produce en los macrófagos, células endoteliales y neuronas y se origina a partir de la L-arginina a través de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) que desempeña un papel importante en los componentes vascular y celular de la respuesta inflamatoria y al ser vasodilatador, relaja el músculo liso vascular, además de disminuir la agregación plaquetaria.⁴⁻⁵

Por otro lado el *factor activador de las plaquetas* es un mediador proveniente de los fosfolípidos, derivado de las células endoteliales, plaquetas, mastocitos, basófilos y neutrófilos y tiene acción vasoconstrictora, broncoconstrictora, y a bajas concentraciones induce vasodilatación en el proceso de la inflamación.⁵

Los *lisosomas*, se encuentran en forma de gránulos dentro de los neutrófilos y monocitos, y al ser liberados participan en la

respuesta inflamatoria, De tal forma que sus dos tipos de gránulos lisosómicos actuarán según sean : 1) azurófilos o primarios, formados por mieloperoxidasas, factores bactericidas (lisozimas y defensinas), hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras (elastasas, catepsina G, colagenasas inespecíficas y proteinasa y 2) gránulos específicos o secundarios compuestos por colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, lisozima, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina, que al combinarse ambos con vacuolas fagocíticas intervienen para liberar el contenido hacia el exterior de la célula.

En el interior de los gránulos se encuentran enzimas que realizan funciones distintas, como las *proteasas ácidas* degradando bacterias y restos celulares dentro de los fagolisosomas alcanzando un pH ácido, las *proteasas neutras* capaces de degradar diversos componentes de la matriz extracelular, como colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartílago produciendo destrucción de tejidos en los procesos inflamatorios.⁵⁻⁶

Otro punto de consideración son los *radicales libres del oxígeno* liberado por los leucocitos a nivel extracelular debido a estímulos fagocíticos producidos por bacterias. La célula interiormente origina el anión superóxido (O_2^-), radical hidroxilo (OH) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que se combinan con el óxido nítrico para formar intermediarios de nitrógeno reactivo. De esta forma, los radicales libres derivados de oxígeno estarán involucrados en la lesión de células endoteliales con aumento de la permeabilidad de los vasos, inactivación de la antiproteasa dando lugar a la actividad proteasa no compensada con destrucción de la matriz extracelular, lesión a hematíes y células parenquimatosas.³⁻⁵⁻⁷

Por otra parte se mencionan a los *neuropéptidos*, que son moléculas similares a las proteínas, formadas en los leucocitos pero principalmente en nervios sensitivos y son responsables del inicio y propagación de la respuesta inflamatoria. Los neuropéptidos más pequeños son la sustancia P y neurocinina A, producidos en el sistema nervioso central y periférico, la sustancia P es abundante en el pulmón y el

tubo digestivo y regula la presión arterial, aumenta la permeabilidad vascular y estimula la secreción por células endocrinas, la neurocinina A produce otras moléculas proinflamatorias como la calcitonina que percibe la percepción del estímulo doloroso en el huésped.⁷

b) MEDIADORES DE ORIGEN PLASMÁTICO

Los mediadores de origen plasmático se originan a nivel hepático apareciendo en la circulación como precursores inactivos que se deben activar, a través de una serie de escisiones proteolíticas para obtener propiedades biológicas. Asimismo los fenómenos de la respuesta inflamatoria están mediados por proteínas plasmáticas que corresponden a tres sistemas afines: el complemento, la cinina y los sistemas de coagulación.

- a) **Sistema del complemento:** Constituido por 20 proteínas que se encuentran en mayor concentración en el plasma. En efecto, este sistema funciona en la inmunidad innata y de adaptación para la defensa contra agentes microbianos, de modo que, cuando se activa este sistema se fabrican varios componentes de la degradación de proteínas de complemento, que aumentan la permeabilidad vascular, la quimiotaxis y la opsonización. Por tanto las funciones del sistema de complemento se dividen en tres conjuntos: *inflamación, fagocitosis y lisis celular.*⁶⁻⁷
- b) **Sistemas de coagulación:** En la inflamación el sistema de la coagulación induce la activación de la trombina y la formación de fibrina, aumentando la producción de muchos factores de la coagulación y comprobando que la superficie endotelial se vuelva protrombogénica. Por lo cual este sistema favorece los fenómenos vasculares, produciendo plasmina y degradando la fibrina para producir fibrinopéptidos inductores de la inflamación.⁸⁻¹⁰
- c) **Sistema de cininas:** Las cininas son péptidos vasosactivos que derivan de las proteínas plasmáticas denominadas

cininógenos mediante la acción de proteínas específicas llamadas caliceínas. El sistema de cinina cuando se activa libera bradicinina provocando un aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso y dilatación de los vasos sanguíneos.⁸⁻¹⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster J.C. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 7^{ma} edición. Madrid España. Editorial Elsevier; 2007: 44 -77
2. Rios Dalenz J. Curso de Patología. 2^{da} edición. La Paz Bolivia: Editorial Juventud; 1995: 34 -36
3. Rubin E., Faber J. Patología Fundamentos. México D.F.: Editorial Médica Panamericana. 1992: 19 – 35
4. Pérez A., Rodríguez A., Sanjurjo P., Chacón R. El papel del óxido nítrico en la hemodinámica, homeostasia e inflamación. URL disponible en: http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75071997000200007&script=sci_arttext&tIng=pt. Accedido en fecha: 15 de abril del 2014
5. García P. XI Programa de promoción de la cultura científica y tecnológica: Inflamación. URL disponible en: <http://www.rac.es/ficheros/doc/00681.pdf>. Accedido en fecha: 13 de abril de 2014
6. Martínez A. Patología general; Inflamación. URL disponible en: <http://www.idap.com.mx/apuntes/Patologia/INF LAMACION.doc>. Accedido en fecha: 14 de abril de 2014
7. González S. Manual de Patología General. URL disponible en: <http://www.escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/manualpatologiaindice.html>. Accedido en fecha: 15 de abril de 2014
8. Celada A. Inmunología; Inflamación. URL disponible en: <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/tema25/etexto25.htm>. Accedido en fecha: 15 de abril de 2014
9. Arriagada E. Inflamación. URL disponible en: [http://www.idap.com.mx/apuntes/Patologia/Inflamacin\(3\).doc](http://www.idap.com.mx/apuntes/Patologia/Inflamacin(3).doc). Accedido en fecha: 15 de abril de 2014

Rule R., Novarini M., Bugallo A. Revisión de la concepción actual de los mediadores químicos de la inflamación. URL disponible en: <http://www.sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/11061>. Accedido en fecha: 15 de abril de 2014