



INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN

Fisiopatología



20 DE FEBRERO DE 2022

DR. SAMUEL FONSECA FIERRO

YANNICK HARPER NARCIA

La inflamación puede ser de dos tipos, aguda y crónica, La respuesta rápida inicial frente a las infecciones y lesiones tisulares se llama inflamación aguda. Se desarrolla típicamente en minutos a horas y dura poco, entre horas y unos pocos días. Sus principales características son la exudación de líquido y proteínas plasmáticas (edema) y la migración de los leucocitos, principalmente neutrófilos.

Las manifestaciones externas de la inflamación, que se suelen llamar signos cardinales, incluyen calor, enrojecimiento (rubor), edema (tumor), dolor y pérdida de función. Las reacciones inflamatorias son la base de algunas enfermedades crónicas frecuentes, como la artritis reumatoide, la aterosclerosis y la fibrosis pulmonar y también de algunas reacciones de hipersensibilidad con riesgo vital frente a picaduras de insectos, fármacos y toxinas. La inflamación termina cuando el agente dañino se elimina. La reacción se resuelve porque los mediadores se degradan y diluyen y los leucocitos tienen una duración corta en los tejidos. Además, se activan los mecanismos antiinflamatorios, que sirven para controlar la respuesta y evitar que cause lesiones excesivas al huésped. Cuando la inflamación consigue eliminar los agentes lesivos, activa un proceso de reparación tisular.

Las reacciones inflamatorias pueden activarse por diversos estímulos:

- infecciones
- necrosis tisular
- cuerpos extraños
- reacciones inmunitarias

El primer paso de las respuestas inflamatorias es el reconocimiento de los microbios y las células necróticas por receptores celulares y proteínas circulantes.

Tipos de receptores celulares y proteínas circundantes:

- Receptores celulares para los microbios: Receptores celulares para los microbios. Los fagocitos, las células dendríticas y muchas otras células expresan receptores que detectan la presencia de patógenos infecciosos. Los receptores más definidos son los de la familia de receptores de tipo Toll
- Sensores de la lesión celular: las células tienen receptores citosólicos que reconocen moléculas que se liberan o alteran como consecuencia de la lesión celular por lo que se denominan de forma exacta patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP).
- Proteínas circulantes: proteínas plasmáticas reconocen los microbios y actúan para destruir los microbios transportados por la sangre y estimular la inflamación en los tejidos infectados. El sistema de complemento reacciona frente a los microbios y produce mediadores de la inflamación.

La inflamación aguda tiene tres componentes principales: 1) dilatación de los vasos pequeños, con aumento del flujo 2) aumento de la permeabilidad microvascular, que permite la salida de las proteínas plasmáticas y los leucocitos de la circulación, y 3) migración de los leucocitos de la microcirculación, con acumulación en el foco lesionado y activación para eliminar el agente lesivo.

Los cambios en el flujo y el calibre de los vasos se producen poco después de la lesión e incluyen

- Vasodilatación inducida por la acción de varios mediadores, sobre todo histamina, en el músculo liso vascular.
- La vasodilatación se sigue rápidamente de un aumento de la permeabilidad de la microvasculatura con salida de un líquido rico en proteínas (exudado) hacia los tejidos extravasculares.
- La pérdida de líquido y el aumento del diámetro vascular reducen la velocidad del flujo de la sangre, con concentración de eritrocitos en los vasos pequeños y aumento de la viscosidad de la sangre.
- Cuando se desarrolla estasis, los leucocitos de la sangre, sobretodo los neutrófilos, se acumulan a lo largo del endotelio vascular.

Los mediadores de la inflamación son las sustancias que inician y regulan las reacciones inflamatorias. Los mediadores más importantes de la inflamación aguda son las aminas vasoactivas, los productos lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos), las citocinas (incluidas las quimiocinas) y los productos de la activación del complemento.

Los mediadores pueden producirse localmente por las células en el foco de la inflamación o proceder de precursores inactivos circulantes que se activan en el foco de la inflamación. Los principales tipos celulares que producen mediadores de la inflamación aguda son los macrófagos tisulares, las células dendríticas y los mastocitos, pero las plaquetas, los neutrófilos, las células endoteliales y la mayor parte de los epitelios también pueden elaborar algunos de estos mediadores si son inducidos.

La histamina produce dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. La histamina se considera el principal mediador de la fase transitoria inmediata de aumento de la permeabilidad vascular porque produce hendiduras interendoteliales en las vénulas poscapilares.

Los mediadores lipídicos prostaglandinas y leucotrienos se producen a partir del ácido araquidónico presente en los fosfolípidos de las membranas y estimulan las reacciones vasculares y celulares en la inflamación aguda. El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos que se obtiene de la dieta o por la conversión del ácido graso esencial ácido linoleico. La mayor parte del ácido araquidónico celular se esterifica e incorpora a los fosfolípidos de la membrana. Los estímulos mecánicos, químicos y físicos y otros mediadores potencian la liberación del ácido araquidónico de las membranas mediante la activación de las fosfolipasas celulares, principalmente la fosfolipasa A₂. Tras liberarse de la membrana, el ácido araquidónico se convierte con rapidez en mediadores bioactivos.

Las prostaglandinas se producen por los mastocitos, los macrófagos, las células endoteliales y muchos otros tipos celulares y participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Se generan por las acciones de dos ciclooxigenasas llamadas COX-1 y COX-2.

La COX-1 se produce en respuesta a los estímulos inflamatorios y también se expresa de forma constitutiva en la mayor parte de los tejidos, donde realiza una función homeostática. La COX-2 se induce por estímulos inflamatorios y genera las PG que participan en las reacciones inflamatorias, pero en la mayor parte de los tejidos normales su concentración es baja o nula.

Los leucotrienos se producen en los leucocitos y mastocitos por la acción de la lipooxigenasa y están implicados en las reacciones vasculares y del músculo liso y el reclutamiento de leucocitos. La síntesis de leucotrienos implica muchos pasos, el primero de los cuales genera el leucotrieno (LTA₄), que a su vez origina LTB₄ o LTC₄. El LTB₄ se produce por los neutrófilos y algunos macrófagos y es un potente quimiotáctico y activador de los neutrófilos, que provoca la agregación y la adhesión de las células al endotelio venular la formación de ERO y la liberación de enzimas lisosómicas.

Las citocinas son proteínas secretadas por muchos tipos celulares (principalmente linfocitos activados, macrófagos y células dendríticas, pero también en las células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo), que median y regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias.

Factor de necrosis tumoral e interleucina I

El TNF y la IL-1 tienen papeles fundamentales en el reclutamiento de los leucocitos porque fomentan la adhesión de los leucocitos al endotelio y su migración a través de los vasos. Los macrófagos activados y las células dendríticas producen principalmente estas citocinas; el TNF también se produce por los linfocitos T y los mastocitos y algunas células epiteliales producen también IL-1. Los productos microbianos, los cuerpos extraños, las células necróticas y diversos estímulos inflamatorios adicionales pueden estimular la secreción de TNF e IL-1.

Las acciones de TNF e IL-1 contribuyen a las reacciones locales y sistémicas de la inflamación. Los papeles más importantes de estas citocinas en la irú lamación son:

- Activación endotelial. Tanto el TNF como la IL-1 actúan sobre el endotelio para inducir un espectro de cambios que se denominan activación endotelial.
- Activación de los leucocitos y otras células. El TNF aumenta la respuesta de los neutrófilos frente a otros estímulos, como la endotoxina bacteriana, y estimula la actividad microbicida de los macrófagos. La IL-1 activa la síntesis de colágeno por los fibroblastos y la proliferación de las células sinoviales y mesenquimatosas.
- Respuesta de fase aguda sistémica. La IL-1 y el TNF (y también la IL-6) inducen respuestas de fase aguda sis- témicas asociadas a las infecciones o lesiones, entre las que se incluyen fiebre.
- El TNF regula el equilibrio energético porque fomenta el catabolismo de los lípidos y las proteínas y suprime el apetito.

Las quimiocinas son una familia de proteínas pequeñas (8-10 kDa) que actúan principalmente como atrayentes químicos para un tipo de leucocitos específicos.

Se han identificado unas 40 quimiocinas distintas y 20 receptores diferentes para las mismas. Se clasifican en cuatro grupos fundamentales, según la disposición de los residuos de cisteína en las proteínas:

- Las quimiocinas C-X-C tienen un residuo de aminoácidos que separan las dos primeras de las cuatro cisteínas conservadas.
- Las quimiocinas C-C tienen los dos primeros residuos de cisteína conservados adyacentes.
- Las quimiocinas C carecen de la primera y la tercera de las cuatro cisteínas conservadas.

- Las quimiocinas CX3C contienen tres aminoácidos entre las dos primeras cisteínas.