

MERIAL

InfoMERIAL

Inflamación.



MVZ Jorge Domínguez O.
Merial México S.A. de C.V
Servicios Técnicos, División Animales de Compañía

Es la respuesta de los tejidos a la irritación o lesión.
Es un mecanismo de protección.

Es la manera mediante la cual, los factores defensivos como; inmunoglobulinas, complemento y células fagocíticas llegan al sitio de infección o daño tisular.

La inflamación es un proceso complejo en el que intervienen diversos elementos. En la presente revisión se describe la acción de los principales componentes como: leucocitos, sustancias vasoactivas, citoquinas y los productos de la cascada del ácido araquidónico

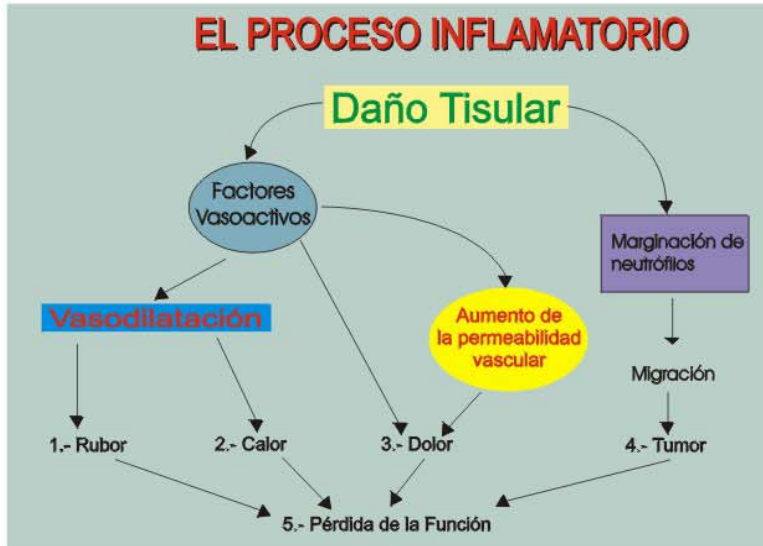
que incluyen a las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y prostaciclina. Se describe además el mecanismo de acción de los corticosteroides y antiinflamatorios no esteroidales como el ketoprofeno.

Las inmunoglobulinas y factores del complemento están en mayores concentraciones en la sangre que en los tejidos, las moléculas grandes como la IgM, normalmente no pueden salir de la circulación. La inflamación proporciona el mecanismo mediante el cual los factores de protección se transportan y localizan en el sitio de daño tisular.

La inflamación se divide en: aguda y crónica.

La inflamación aguda se desarrolla dentro de las primeras horas después del daño tisular o infección, en su forma clásica tiene 5 puntos cardinales; calor, rubor, tumor dolor y pérdida de la función.

Después de la lesión, hay una vasoconstricción transitoria de las arteriolas, seguida de una vasodilatación de los capilares sanguíneos de la región, con lo que se provoca que el flujo de sangre aumente. Cuando se dilatan los vasos, se incrementa su permeabilidad y el plasma exuda hacia los tejidos, lo que resulta en edema y tumoración (hinchazón). La vasodilatación sirve para que las células inflamatorias o leucocitos lleguen al sitio dañado.



LAS CÉLULAS INFLAMATORIAS (Fagocitos)

Son de dos tipos; Fagocitos mononucleares o macrófagos y polimorfonucleares o granulocitos

MACRÓFAGOS (fagocitos mononucleares),

Se originan en la médula y se liberan en la sangre como monocitos, circulan desde horas a algunos días, hasta que entran a los tejidos y se diferencian en macrófagos.

Sus principales funciones son las de fagocitar y presentar antígenos a otras células del sistema inmune como los linfocitos T, y producir interleucinas, como la IL-1 que causa fiebre y activa a otros linfocitos para que participen en las respuestas inflamatoria e inmune. También estimulan la hematopoyesis. Como resultado de los cambios vasculares, los neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos pueden llegar y adherirse al endotelio vascular. Si hay daño en los vasos sanguíneos, también participan las plaquetas, que se fijan liberando sustancias vasoactivas y factores de coagulación. Por lo anterior, a dichas células también se les conoce como **CELULAS INFLAMATORIAS**.

Después de la adhesión los leucocitos, migran hacia los tejidos aledaños a través de huecos entre las células endoteliales. Los neutrófilos y eosinófilos son los primeros en llegar al sitio de inflamación por su movilidad, después llegan los monocitos (macrófagos). Atraídas a los tejidos, mediante sustancias quimiotácticas las células inflamatorias, penetran a los sitios con infección y daño tisular. Una vez en dicho sitio, comienzan su labor de **FAGOCITOSIS** y destrucción de material extraño, Los monocitos se convierten en macrófagos tisulares o inflamatorios y comienzan a eliminar tejido dañado o muerto.

CITOCINAS

Son proteínas que actúan como mensajeros intercelulares, estimulando o inhibiendo la diferenciación, proliferación o función de las células del sistema inmune. Comprenden a las linfocinas, monocinas, interleucinas, factores estimulantes de colonias, factores de necrosis tumoral e interferones. Hay una segunda etapa de adhesión de leucocitos a los tejidos, mediada por diversas **CITOCINAS** (Interleucinas: "entre leucocitos"), Algunas de sus funciones relacionadas con la inflamación, se enumeran a continuación:



| CITOCINA | ORIGEN | FUNCIÓN PRINCIPAL |
|---|--|---|
| IL-1 | macrófagos y fibroblastos | proliferación linfocitos T inducción de prostaglandinas induce otras interleucinas promueve fiebre |
| IL-2 | linfocitos T | crecimiento de linfocitos T y B activación de linfocitos NK |
| IL-3 | linfocitos T y mastocitos (células cebadas) | crecimiento de mastocitos |
| IL-4 | linfocitos T4 y mastocitos | proliferación L T y mastocitos cambio de IgG a IgE |
| IL-5 | linfocitos T4 y mastocitos | proliferación de células plasmáticas y anticuerpos aumento de eosinófilos |
| IL-8 | Monocitos | Activación de neutrófilos |
| IL-16 | linfocitos T8 | se produce en respuesta a la histamina aumenta la migración de leucocitos |
| GM-CSF Factores Estimulantes de Colonias De Granulocitos y Macrófagos | linfocitos T, macrófagos y mastocitos | crecimiento de granulocitos y macrófagos |
| G-CSF Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos | fibroblastos y endotelio | crecimiento de granulocitos |
| M-CSF Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos | fibroblastos, endotelio y epitelio | aumento de macrófagos |
| Factor de Necrosis Tumoral TNF α y β | macrófagos y linfocitos | activación de macrófagos |
| TGF β Factores Transformadores de Crecimiento | linfocitos T y B | reparación de heridas |
| LIF Factor Inductor de Linfocitos | linfocitos T | activación de eosinófilos |

Tabla #1 Las principales citocinas y su acción sobre los mecanismos de inflamación.

MERIAL

PRINCIPALES FUNCIONES DE LOS LEUCOCITOS (GRANULOCITOS)

Los granulocitos (leucocitos con gránulos), actúan como células promotoras de la inflamación, que es un mecanismo de defensa del organismo, son atraídos al sitio de infección en donde participan de diferentes maneras, sus principales características se describen a continuación:

- Neutrófilos o polimorfonucleares por su núcleo multilobulado, son los más abundantes, fagocitan y destruyen partículas extrañas como microorganismos, son los principales constituyentes del pus. Tienen receptores para inmunoglobulinas (Ig) y complemento. Fagocitan antígenos opsonizados, esto es, partículas cubiertas por anticuerpos o complemento, que las hacen más "apetecibles" y se adhieren mejor a los neutrófilos. La IL-1 atrae los neutrófilos a la circulación causando neutrofilia, los neutrófilos dejan la circulación hacia los sitios de daño tisular, se unen a los complejos y los destruyen mediante la "explosión respiratoria" (acción oxidativa sobre proteínas) y el efecto de diversas enzimas de sus gránulos (lisosimas lactoferrina y digestina).

- Eosinófilos, son muy eficaces contra partículas recubiertas por la inmunoglobulina E IgE, los parásitos estimulan la producción de IgE. Los eosinófilos contienen gránulos que son tóxicos para los parásitos, pero también lesionan a los tejidos. Son reclutados a los focos de inflamación, en donde producen vasodilatación, edema y daño tisular mediante sus enzimas (inflamación).

- Basófilos, presentes en la circulación, tienen receptores para la IgE por lo que se adhieren a estos anticuerpos libres, cuando hay complejos de antígenos con la IgG unidos a basófilos se produce la degranulación de éstos. Pueden infiltrar tejidos y mediante la liberación de sustancias vasoactivas contenidas en los gránulos, como la histamina y serotonina provocan inflamación, además actúan sobre las terminaciones nerviosas produciendo dolor.

LOS FACTORES VASOACTIVOS

Histamina. Se produce por la descarboxilación del aminoácido histidina y es almacenada preformada en los gránulos de los mastocitos (células cebadas) y basófilos. Cuando los gránulos entran en contacto con el líquido extracelular provocado por el daño tisular, la histamina es liberada. La histamina afecta a los vasos sanguíneos, músculo liso y glándulas exócrinas

Dilata a la mayoría de los capilares, por lo que aumenta la permeabilidad y provoca eritema (pápula y enrojecimiento) pero causa constricción de vasos específicos como la vena hepática en el perro. La histamina provoca contracción de la musculatura lisa en los bronquios, tracto gastrointestinal, útero y vejiga. Causa la estimulación de secreciones exócrinas, por lo que hay secreción de la mucosa bronquial, lagrimeo y salivación. Provoca dolor en los sitios en los que se libera.

Serotonina. Derivada del aminoácido triptofano, se libera de los mastocitos de roedores y algunos herbívoros, también se produce en las plaquetas y otros tejido como el nervioso e intestinal. Causa vasoconstricción con aumento de la presión excepto en ganado, en donde el efecto es inverso. Su acción sobre la permeabilidad vascular solo es importante en roedores.

MERIAL

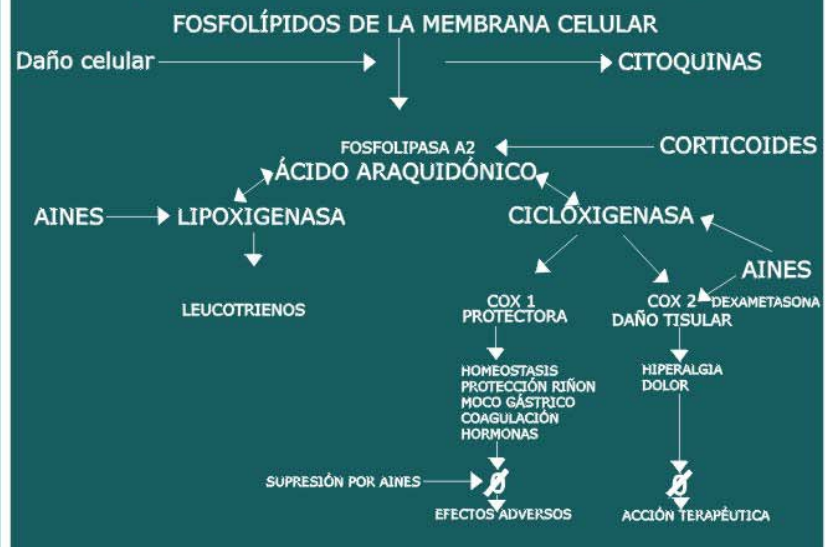
LA INFLAMACIÓN MEDIADA POR LA CASCADA DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO.

Eicosanoides (Metabolitos del Ácido Araquidónico). Cuando los tejidos se lesionan o estimulan, la fosfolipasa actúa sobre los fosfolípidos de la pared celular, liberando ácidos grasos. El más importante de ellos es el ácido araquidónico.

El ácido araquidónico sigue dos caminos metabólicos importantes en la inflamación (Fig #1):

- 1.-Bajo la acción de la 5-lipoxigenasa, el ácido araquidónico se convierte en ácido-5 hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), el cuál a su vez se transforma en leucotrienos, que reciben denominaciones como; A₄, B₄, C₄, D₄ y E₄.
2. Cuando la cicloxigenasa (COX), actúa sobre el ácido araquidónico, éste se convierte en: prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos.

Fig. #1.- Los corticosteroides suprimen la producción de ácido araquidónico al actuar sobre la fosfolipasa, los AINES actúan sobre la cicloxigenasa impidiendo la formación de COX 1 y/o COX 2 y sobre la lipoxigenasa para evitar la acción de los leucitrienos.



La enzima cicloxigenasa tiene dos formas; COX-1 y COX-2. COX1 es la forma constitutiva del retículo endoplásmico y mantiene funciones fisiológicas como la regulación del flujo sanguíneo por el riñón y la síntesis de moco gástrico. La COX 2 se produce inducida por citocinas y genera las prostaglandinas involucradas en la respuesta inflamatoria.

La cicloxigenasa COX 1, se transforma en prostaglandinas protectoras, que tienen funciones como: Regulación de homeostasis vascular, flujo renal, producción de moco (protección de la mucosa gástrica), coagulación sanguínea y formación de hormonas. Los antiinflamatorios que las inhiben, también suprimen su acción protectora.

La cicloxigenasa COX 2, se produce solamente cuando hay tejidos dañados o inflamados, causa hiperalgesia y dolor, ya que induce la producción de prostaglandinas inflamatorias, tromboxano y prostaciclina. Los antiinflamatorios que actúan inhibiendo su producción, y que no interfieren con COX 1, son los que producen menos efectos adversos, al no suprimir la producción de prostaglandinas con acción "protectora".

Leucotrienos (LT). Existen 4, que juegan un importante papel en la respuesta inflamatoria: LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 y LTE_4 , el primero LTB_4 estimula la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos, los otros que en conjunto se denominan SRS-A, provocan una contracción del músculo liso. LTC_4 y LTD_4 tienen efecto importante de contracción sobre el músculo liso de los bronquiolos en ciertas especies (20 mil veces más potente que la histamina), y aumentan la permeabilidad vascular.

Lipoxinas. Son una forma de metabolitos del ácido araquidónico, producidos por la acción de la 15-lipoxigenasa, estimulan la quimiotaxis de leucocitos, contracción de músculo liso e inhiben la acción de las células NK (asesinas).

Prostaglandinas (PG). Se conocen unas 20 PG, son lípidos complejos que consisten en varias series de compuestos; PGA, PGB, PGE, PGF, etc, tromboxanos (TxA) y prostaciclina (PGI_2). En general se pueden generar en tejidos inflamados, por células del endotelio vascular, plaquetas y células nucleadas.

Sus actividades biológicas son muy variadas e incluyen: contracción del músculo liso y vasoconstricción (PGF y tromboxanos) en especial del útero, por lo que pueden inducir el aborto. También pueden inducir el efecto contrario; relajación del músculo liso y vasodilatación, especialmente de las arterias coronarias (PGE y prostaciclina). Las PGI, PGE y PGF inhiben la agregación de plaquetas, por el contrario, PGE y TxA promueven la agregación de plaquetas y la liberación de serotonina y más tromboxanos.

Los tromboxanos tienen una distribución general pero son producidos principalmente por las plaquetas, contraen las arterias y desencadenan la agregación plaquetaria (coagulación)

OTROS POLIPÉPTIDOS VASOACTIVOS QUE PARTICIPAN EN LA INFLAMACIÓN.

Los Polipéptidos Vasoactivos tienen acciones vasoactivas o quimiotácticas, las más importantes son las anafilatoxinas y las quininas.

Anafilatoxinas, derivan del complemento (C3 y C5) promueven la liberación de histamina por los mastocitos, también son potentes atrayentes de neutrófilos, por lo que actúan sobre la permeabilidad de los vasos sanguíneos.

Quininas, la más importante es la bradiquinina, deriva de proteínas plasmáticas, incrementa la permeabilidad vascular y estimula la contracción del músculo liso, también estimulan a los receptores del dolor.

FACTORES INFLAMATORIOS DERIVADOS DE LOS NEUTRÓFILOS.

Factores Derivados de los Neutrófilos, cuando los neutrófilos fagocitan partículas, sus gránulos se unen con los fagosomas formando lo que se conoce como fagolisosomas, los lisosomas son enzimas que se liberan hacia los tejidos, algunas de ellas como las de la explosión respiratoria y las calicreínas, que tienen funciones destructoras del material fagocitado, pero que aumentan la permeabilidad vascular, estimulan la contracción del músculo liso y estimulan en parte la liberación de prostaglandinas y leucotrienos. Además actúan sobre los receptores del dolor.

Continua Parte 2