

**I convención de Atención primaria y Salud Comunitaria "Dr. José Raimundo Oquendo"
Abreus 2023**

Bases moleculares de la causa de la respuesta inflamatoria.

**Niuvys Valera Rodríguez.
Jorge Enrique Rodríguez León.**

Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos Cuba.
Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología Abreus. Cienfuegos. Cuba

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 artículos de revistas científicas, libros y otras fuentes de información a las que se accedió por medio de los principales gestores de la red informática.

Palabras clave: inflamación aguda, bases moleculares, respuesta inflamatoria.

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.), mientras que Virchow añadió el quinto signo clínico posteriormente; actualmente se pueden reconocer que los cinco signos cardinales de la inflamación son: rubor, tumor, calor, dolor e impotencia funcional (signo de Virchow).^{1, 2}

Se destacaron conceptos como: "La inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica que produce un efecto saludable en el organismo en que tiene lugar". 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. 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

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.

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.

Instantáneamente después de una lesión ocurren los vasos; paralelamente comienzan los cambios en el flujo sanguíneo y en el calibre de 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

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:⁸

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.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 trans migración, así como la influencia de los mediadores químicos en dichos procesos:

Se conoce con certeza que la adhesión y trans migración 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: ^{1,8,11}
2. Inducción de las moléculas de adhesión sobre el endotelio: ^{7,8,12}
3. Aumento de intensidad de fijación: 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 trans migración 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. Trans migración: 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 trans migración 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.¹⁴

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 zimógeno 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).^{1,13,14}
2. Los productos de la vía de la lipoxigenasa, principalmente el leucotrieno B₄ (LTB₄).^{1,13,15}

3. Las citoquinas (especialmente las quimiocinas como la IL-8).^{1,13}

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:

1. 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 PGI₂ 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: ^{16,17}

- 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.
2. 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 B₄, quimiocinas, interleuquina-1, TNF y los productos bacterianos (proteoglicanos de la pared, lipoproteínas, etc).¹⁷

3. 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.¹⁵
4. 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 PGE₂ (producto del metabolismo del AA por medio de la ciclooxygenasa), son causantes del dolor, la PGE₂ 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

5. La impotencia funcional:¹⁸ 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 álgica). 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.

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, bradisinina 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, bradisinina, sustancia P y leucotrienos).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 2022 Jul 19]; 5(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329>
2. Sokolova L, Pushkarev V, Pushkarev V, Kovzun O, Tronko M. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in

- pathogenesis (literature review). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal* [Internet]. 2021Sep.2 [cited 2022Jul.20];13(7):486-98. Available from: <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/420>
3. Acosta Juan David, Díaz Jesús Eduardo, Bastidas Beatriz Eugenia, Merchán-Galvis Ángela María. Etiología y sensibilidad antibiótica en colangitis aguda. *rev. colomb. cir.* [Internet]. 2016 Mar [cited 2022 July 19]; 31(1): 27-33. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822016000100004&lng=en
4. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 11va. ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
5. Godini R, Fallahi H, Ebrahimie E. Network analysis of inflammatory responses to sepsis by neutrophils and peripheral blood mononuclear cells. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 [citado 19 julio 2022];(13). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0201674>
6. Guerrero Belsy, López Mercedes. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Invest. clín* [Internet]. 2015 Dic [citado 2022 Jul 20]; 56(4): 432-454. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400010&lng=es.
7. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *J Intensive Care*. 2017 Jan 20;5(1):6. doi: 10.1186/s40560-016-0196-6. PMID: 34798701; PMCID: PMC8600738.
8. Gounko, N., Martens, E., Opdenakker, G. *et al.* Thymocyte development in the absence of matrix metalloproteinase-9/gelatinase B. *Sci Rep* **6**, 29852 (2016).
9. Benedetti-Padrón Inés, Becerra-Mejía Daniel. Expresión de Ciclooxygenasa-2 en carcinoma colorrectal, una revisión narrativa. *Iatreia* [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 July 19]; 32(1): 52-63. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932019000100052&lng=en. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v32n1a06>.
10. Correa Álvarez Franklin Rigoberto, Castillo Torres Adriana Elizabeth, Javier Mesías Robayo Carrillo, González Gavilanez Ana María. Onicólisis en el curso de la artropatía psoriásica. Presentación de un caso. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2018 Abr [citado 2022 Jul 19]; 20(1): 1-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000100010&lng=es. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1183356>.
11. Ramírez, J., Celis, R., Usategui, A. *et al.* Immunopathologic characterization of ultrasound-defined synovitis in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Arthritis Res Ther* **18**, 74 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0970-9>
12. Fernández Duharte Jesús, Zapata Blanco Elvira, Santiesteban Sauqué Xiomelys, Lescay Bell Odris, Rosell Torres Leonardo. Uso y abuso de las

- prostaglandinas.
MEDISAN [Internet]. 2015 Ene [citado 2022 Jul 19]; 19(1): 113-121. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000100015&lng=es.
13. Ashraf, A., Bell, D. Prostaglandin-induced cortical hyperostosis in infants with cyanotic congenital heart disease. Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 20 Jul 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-78514>
 14. Maccarone, M.C., Magro, G., Solimene, U. *et al.* From in vitro research to real life studies: an extensive narrative review of the effects of balneotherapy on human immune response. *Sport Sci Health* 17, 817-835 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11332-021-00778-z>
 15. Moui A, Klein M, Hassoun D, Dijoux E, Cheminant MA, Magnan A, Bouchaud G. The IL-15 / sIL-15R α complex modulates immunity without effect on asthma features in mouse. *Respir Res*. 2020 Jan 29;21(1):33. doi: 10.1186/s12931-020-1301-x. PMID: 31996218; PMCID: PMC6988344.
 16. Becher T, Seiler L, Rudic B, Röger S, Tülümen E, Liebe V, Kuschyk J, Trinkmann F, Michels J, Weiss C, Akin I, Kälsch T, Borggrete M, Stach K: Cardioprotective Effects of Dronedarone Mediated by the Influence on the Expression of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor. *J Vasc Res* 2019;56:92-96. doi: 10.1159/000499526
 17. Young D, Das N, Anowai A, Dufour A. Matrix Metalloproteases as Influencers of the Cells' Social Media. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019;20:3847. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20163847>
 18. Afford S, Randhawa S. Apoptosis. *Mol Pathol*. 2000 Apr;53(2):55-63. doi: 10.1136/mp.53.2.55. PMID: 10889903; PMCID: PMC1186906.