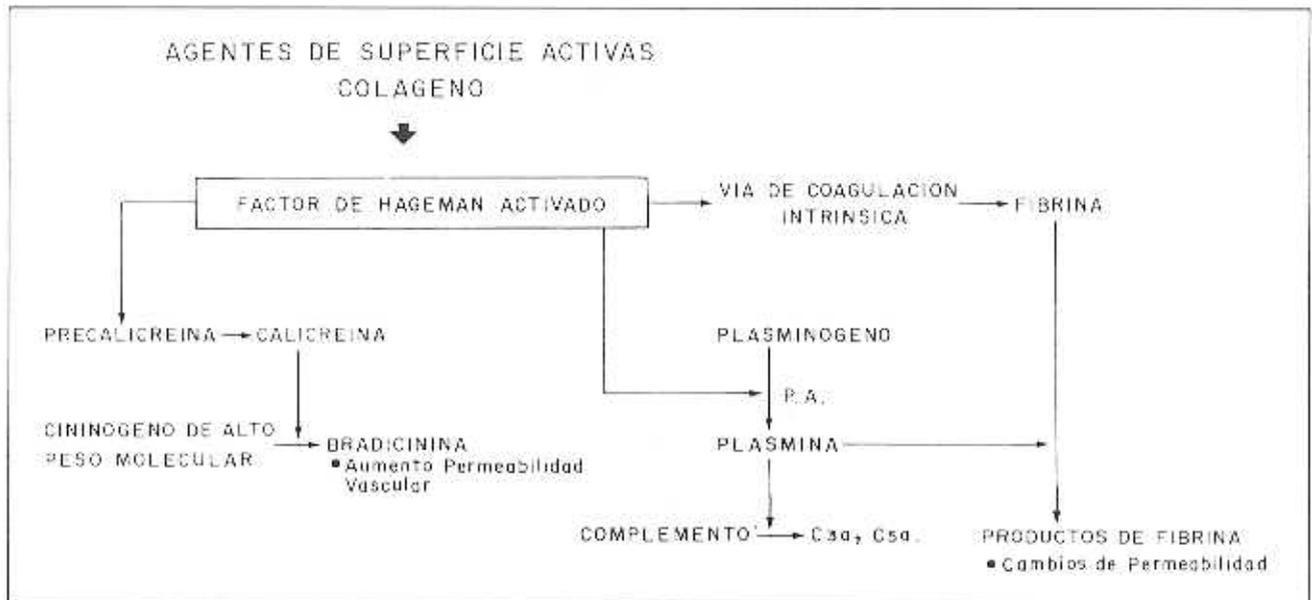


# Inflamación

Parte II: MEDIADORES QUIMICOS

**María Teresa de Echeverri, M. Sc.\***



El fenómeno de la inflamación que ocurre como consecuencia de un daño o invasión a un tejido, tiene como uno de sus principales agentes, los mediadores químicos. Los mediadores químicos pueden originarse:

Del plasma:

- Sistema de cininas
- Sistema de coagulación-fibrinolítico
- Sistema de complemento

De las células

- Aminas vasoactivas
- Metabolitos del ácido araquidónico - citocinas
- Factor activante de plaquetas

## Sistema de cininas

Este sistema comienza con la activación del factor XII del sistema intrínseco de la coagulación (factor de Hageman), por contacto con agentes como colágeno, membrana de basamento o endotoxinas. El resultado de esta activación es

la conversión de la precalicreína plasmática en la forma proteolítica activa, la enzima calicreína, quien rompe al cininógeno de alto peso molecular (precursor) produciendo bradicinina<sup>1</sup> (ver cuadro 1). La bradicinina aumenta la permeabilidad vascular y la dilatación de los vasos sanguíneos. Cuando es inyectada en la piel, produce dolor. Su acción es de vida corta al ser rápidamente inactivada por la enzima cininasa. La calicreína es un potente activador del factor de Hageman, amplificando el estímulo inicial; además, es un factor quimiotáctico.

## Sistema de coagulación fibrinolítico

El sistema de coagulación consiste en una serie de proteínas plasmáticas<sup>2</sup> que pueden ser activadas por el factor de Hageman y actúan en cadena, activando secuencialmente los diferentes factores protéicos, para, finalmente, convertir el fibrinógeno en fibrina por la acción de la trombina (ver cuadro 1). Este sistema se dispara por los mismos factores desencadenantes del sistema de cininas.

\* Profesor Asistente, Departamento de Estomatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

El sistema fibrinolítico<sup>3</sup> se acciona también por el sistema de cininas. El activador del plasminógeno liberado por las células endoteliales o leucocitos, o directamente la calicreína, rompen el plasminógeno (una proteína plasmática) y genera plasmina, una proteasa multifuncional, que rompe los coágulos de fibrina. Estos productos del rompimiento son vasoactivos, afectando la permeabilidad endotelial.

La plasmina también activa el factor de Hageman y rompe el tercer componente del complemento en C3a y C3b, los cuales desempeñan un papel importante en la inflamación.

### Sistema de complemento

El sistema de complemento consiste en una serie de proteínas plasmáticas que desempeñan un papel importante en el proceso de la inflamación y en sistema inmune<sup>4</sup>. Los componentes del complemento son proteínas inactivas numeradas desde C1 hasta C9.

C5b. El C5a actúa como agente quimiotáctico y aumenta la permeabilidad vascular. C5b se combina con C6, C7, C8 y C9 para formar el complejo C5b-9, llamado complejo de ataque de membrana, el cual se inserta en los lípidos de las membranas de las bacterias formando canales transmembranales que lisan esas células<sup>5</sup> (ver cuadro 2).

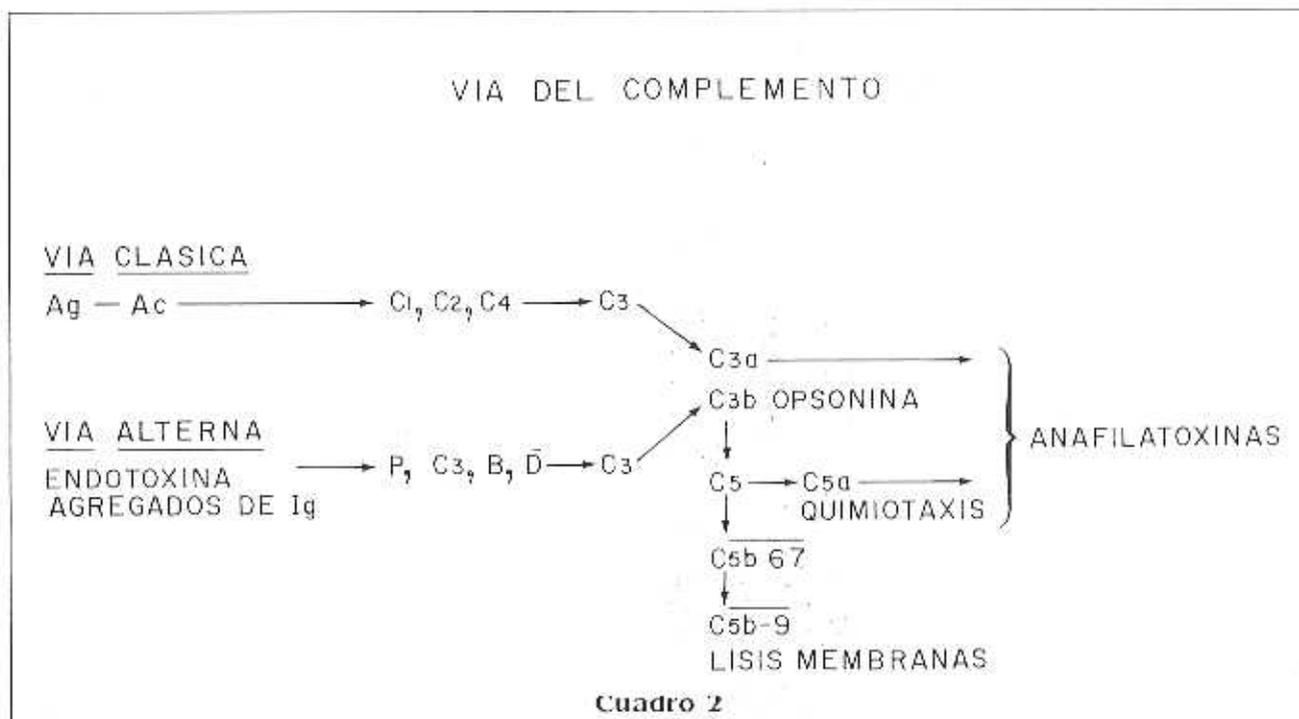
Esto muestra cómo el sistema de complemento es un mediador activo de la inflamación, actuando en diferentes momentos de este proceso.

### Aminas vasoactivas

En los humanos, la histamina es almacenada en los mastocitos, basófilos y plaquetas.

Los principales agentes que causan la descarga de histamina son:

- a. Agentes físicos-trauma.
- b. Reacciones inmunes a través de mecanismos que involucren la unión de IgE a receptores de mastocitos.
- c. Fragmentos del complemento C3a y C5a



La activación clásica del complemento cuando ocurre la reacción antígeno-anticuerpo con C1q, produce una reacción en cadena, que en última instancia rompe el componente C3. La vía alterna se desencadena por polisacáridos bacterianos o IgA, produciendo finalmente el rompimiento de C3. Cualquiera que sea la vía, C3 se rompe en C3a y C3b. C3a actuará aumentando la permeabilidad vascular, mientras que C3b produce un complejo con C4b2A (C5 convertasa) que rompe C5 en dos fragmentos: C5a y

d. Interleucina -1  
La histamina causa dilatación de las arteriolas y aumento de permeabilidad de las vénulas. Es considerada como el principal mediador de la fase inmediata del aumento de permeabilidad vascular causando contracción de las células endoteliales y apertura de las uniones interendoteliales.  
La histamina actúa a través de unirse a receptores H1 presentes en el endotelio vascular<sup>6</sup>.

## Metabolitos del ácido araquidónico

Los metabolitos del ácido araquidónico<sup>7,8,9,10</sup> tienen un sinnúmero de funciones en procesos biológicos y patológicos, uno de los cuales es su acción en el proceso de la inflamación.

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos que se ingiere en la dieta y que se encuentra esterificado en los fosfolípidos de las membranas celulares específicamente del fosfatidilcolina y fosfatidilino itol. Este ácido araquidónico es liberado de los fosfolípidos de estas membranas por la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, que se activa por estímulos físicos, químicos o mecánicos, causantes de la activación del fenómeno inflamatorio. Este ácido araquidónico libre puede ser modificado por dos vías:

- a) vía de la ciclooxigenasa,
- b) vía de la lipooxigenasa

mente en vasos sanguíneos y actúa como vasodilatador.

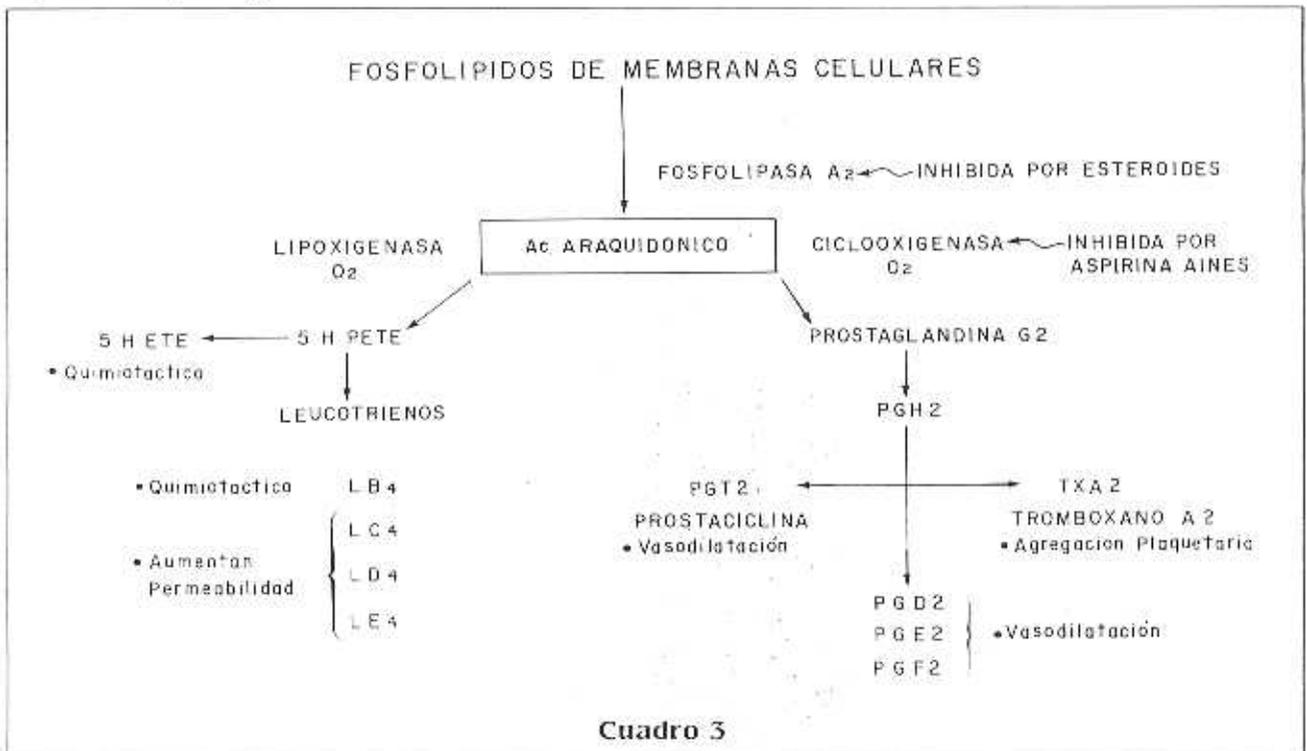
3) Prostaglandinas estables: PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub>. Estos son vasodilatadores. Las prostaglandinas también están implicadas en la patogénesis del dolor y fiebre.

b) Vía de la lipooxigenasa: En esta vía el ácido araquidónico es convertido en derivados hidroperóxidos: 12 HPETE en plaquetas y 5 HPETE y 12 HPETE en leucocitos.

El 5 HPETE produce los leucotrienos, de los cuales el leucotrieno B<sub>4</sub> es un potente agente quimotáctico y causa agregación y adhesión de leucocitos al endotelio. Los eucotrienos LC<sub>4</sub>, LD<sub>4</sub> y LE<sub>4</sub> causan aumento en la permeabilidad vascular (ver cuadro 3).

## Citocinas

Las citocinas son polipéptidos producidos por



a) Vía de la ciclooxigenasa. En esta vía la enzima ciclooxigenasa con el concurso de oxígeno transforma el ácido araquidónico en un endoperóxido de prostaglandina PGG<sub>2</sub> el cual es transformado posteriormente en PGH<sub>2</sub>. Este último puede ser convertido en tres productos distintos mediante enzimas diferentes (ver cuadro 3):

- 1) Tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) encontrado en plaquetas y otras células, actuando como agregador de plaquetas y vasoconstrictor.
- 2) Prostaciclina PGI<sub>2</sub>, encontrada principal-

varias clases de células, que tienen como característica ser pleitrópicas y tener múltiples actividades biológicas<sup>11</sup>. Estas moléculas tienen un efecto importante en el proceso de la inflamación. De todas ellas mencionaremos la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tisular (TNF) y el interferon gama.

La IL-1 fue aislada de macrófagos activados, pero es producida virtualmente por todas las células, incluyendo linfocitos y células endoteliales como respuesta a la presencia de

endotoxinas, complejos inmunes o daño físico. El TNF (también llamado caquectina) se produce en varias células y fue originalmente descrito como un producto de macrófago que causaba lisis a ciertas líneas de células tumorales<sup>15</sup>.

Tanto IL-1 como TNF producen efectos similares sobre células endoteliales y sobre fibroblastos, además de efectos sistémicos particularmente en la fase inflamatoria aguda<sup>16</sup>.

Sobre el endotelio el IL-1 y TNF producen los siguientes efectos:

- Inducción y síntesis de moléculas de adhesión superficiales, las cuales estimulan la adhesión de neutrófilos, monocitos y linfocitos al endotelio.
- Inducción de la síntesis de PGI<sub>2</sub>, potente vasodilatador.
- Estimulación de la síntesis de factor activante de plaquetas (PAF).
- Inducción en la superficie endotelial de actividad trombogénica.

Sobre fibroblastos el IL-1 y TNF producen:

- Aumento en su proliferación.
  - Aumento en la síntesis de colágeno
  - Aumento en la síntesis de prostaglandinas
- Finalmente, a nivel de la reacción de la fase aguda sistémica, el IL-1 y TNF están asociados con la producción de fiebre, disminución del apetito y aumento en la producción de proteínas de la fase aguda, además de liberación de neutrófilos a la circulación.

El interferon gama, originalmente identificado con actividad antiviral<sup>18</sup>, es otra citocina sintetizada por las células T y potente activador de macrófagos. Entre sus efectos está el inducir la explosión respiratoria en macrófagos que produce los metabolitos de oxígeno reactivos, quienes dañan bacterias. También inducen la síntesis de proteínas de adhesión en células endoteliales<sup>19</sup> y, adicionalmente, induce la síntesis de otras citocinas por parte de macrófagos.

### **Factor activante de plaquetas (PAF)**

El PAF es un lípido que se forma en neutrófilos, basófilos, macrófagos y células endoteliales por los estímulos que desencadenan la inflamación<sup>17</sup>. Este factor además de producir estimulación de plaquetas, también produce aumento en la permeabilidad vascular, agregación y adhesión de leucocitos, así como estimulación de la síntesis de otros mediadores químicos como prostaglandinas y leucotrienos.

## **Resumen sobre mediadores químicos**

Los diferentes mediadores químicos presentes en el proceso inflamatorio han sido discutidos en forma separada, pero la realidad es que ellos están íntimamente interrelacionados. Un ejemplo de esto es el papel del factor de Hageman activado que actúa al mismo tiempo sobre el sistema de cininas, de coagulación y el fibrinolítico; lo mismo se puede observar de la síntesis y acción de las citocinas que en algunos casos actúan sinérgicamente y presentan acciones en diferentes células blanco.

También es necesario entender que existen mecanismos inactivantes de los diferentes mediadores químicos, los cuales limitan la respuesta inflamatoria. Estos mecanismos en algunos casos son bien entendidos (histamina), y en otros no han sido dilucidados.

Como síntesis, podemos enumerar las siguientes acciones principales de los mediadores químicos:

1. Aumento en la permeabilidad vascular
  - Histamina
  - Anafilatoxinas C3a y C5a
  - Cininas
  - Leucotrienos C,D y E
  - TAF
2. Quimiotaxis
  - Fragmentos del complemento C5a
  - Leucotrieno B<sub>4</sub>
  - PAF
  - Productos bacterianos
3. Fiebre
  - IL-1 y TNF
  - Prostaglandinas
4. Dolor
  - Prostaglandinas
  - Bradicinina

La discusión acerca de los mediadores químicos completa la descripción general sobre el proceso inflamatorio. Aun cuando los cambios hemodinámicos, la permeabilidad y el concurso de los leucocitos han sido descritos secuencialmente, se debe tener en cuenta que como respuesta a los agentes desencadenantes el proceso de la inflamación es concurrente, en donde todos los sistemas se disparan simultáneamente con el fin de controlar el daño local ocasionado a tejidos vascularizados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kozin, f.; Cochrane, C.G en Gallin, J.I. et al: Inflammation Basic Principles and Clinical Comments, New York, Reven Press, 1988
2. Davie, E.W.; J. Protein Chem., 5:247, 1986
3. Doolittle, R.F.; Ann. Rev. Biochem., 53:195, 1984
4. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. y Porber, J.S.; celular and molecular immunology, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1991
5. Muller-Eberhard, H.J.; Ann. Rev. Immunol., 4:503, 1986
6. Busse, W.W. en Houck, J.C. (Edit.); Cheramical messengers of the inflammatory process, Amsterdam, Elsevier, 1979
7. Samuelsson, B. et sl.; Science, 237:1171, 1987
8. Serhan, C.N.; Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 1:186, 1988
9. Feuerstein, G., Hallenback, J.M.; 1987, FASSEB J., 1:186, 1987
10. Palmblad, J. et al.; Blood, 58:658, 1981
11. Arai, K., Lee, F. et al.; Ann. Rev. Biochem., 59:783, 1990
12. Dinarello, C.A.; FASSEB J., 2:208, 1988
13. Sherry, B., Cerami, A.; J. Cell. Biol., 107:269, 1988
14. Le, J., Vilcek, J.; Lab. Invest., 56:234, 1987
15. Weelock, E.F.; Science, 149:310, 1965
16. Pober, J.S., Cotran, R.S.; Physiological Reviws, 70: 427, 1990