

ARTICULO EN REVISION



INFLAMACION Parte I EVENTOS CELULARES

María Teresa de Echeverri, M.Sc.
Profesora Asistente
Departamento de Estomatología
Universidad del Valle

La comprensión del proceso inflamatorio es un punto cardinal en el entendimiento del inicio de la mayoría de los eventos patológicos que ocurren en el organismo humano. En odontología, por ejemplo, la reacción inflamatoria iniciada por la placa bacteriana que se acumula en los tejidos gingivales, es el preludio de las enfermedades periodontales. Tener una visión clara de los eventos que ocurren ayuda a tener un mejor acercamiento a los procedimientos terapéuticos que se deben utilizar para controlar el proceso patológico.

El proceso de la inflamación es la reacción vascular que ocurre en un tejido como respuesta a un daño o en defensa ante infecciones.

La función de la inflamación es llevar componentes del plasma y células de la sangre a tejidos extravasculares con el fin de causar dilución de los materiales tóxicos y promover la fagocitosis de tejido necrótico o bacterias por parte de las células sanguíneas. Por consiguiente como respuesta a los factores desencadenantes la inflamación limpia y restaura el tejido afectado y como proceso patológico produce daño tisular.

Los factores desencadenantes de la respuesta inflamatoria son:

- Trauma físico o químico
- Necrosis tisular
- Infección microbiana
- Respuesta inmune

La inflamación se divide en dos etapas (1): la fase aguda que tiene una

duración relativamente corta, caracterizada por exudación de fluido y proteínas plasmáticas (edema) y la migración de neutrófilos predominantemente; y la inflamación crónica de mayor duración y, asociada histológicamente con la presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación de vasos sanguíneos y de tejido conectivo. A menudo, no existe una barrera determinante entre inflamación aguda y crónica.

La mayoría de la respuesta vascular y celular de la inflamación está medida por factores químicos que se producen como respuesta al estímulo inflamatorio en el plasma o en diferentes células.

Los cuatro signos cardinales de la inflamación aguda descritos por Cornelius Celso en los primeros siglos de la era actual son los siguientes: Rubor, Tumor, Calor y Dolor. Posteriormente Virchow, patólogo alemán, le añade la pérdida de función.

FASES DE LA INFLAMACION AGUDA

1- Por estimulación simpática lo primero que se produce como efecto del estímulo es una vasoconstricción transitoria.

2- Se continúa con la respuesta vascular aguda que incluye: una vasodilatación, un aumento de la permeabilidad vascular concomitante con la degranulación de los Mastocitos.

3- Los cambios en el fluido sanguíneo conducen a la marginación de los neutrófilos y monocitos y migración a

los tejidos subyacentes por efectos quimiotácticos de mediadores químicos.

4- La contracción de las células epiteliales además causa salida de eritrocitos, lo cual produce hemorragia y agregación plaquetaria con la formación de trombos.

5- Si el grado de daño no ha sido mayor y la reacción aguda ha contrarrestado el estímulo causante, se produce la resolución del trauma con deposición de fibrina y formación del proceso cicatrizal.

6- Si el estímulo continúa, se instaura el proceso de la inflamación crónica.

Tenemos entonces en el proceso inflamatorio dos protagonistas: un componente celular y los mediadores químicos.

En esta primera parte se presentará lo correspondiente a las células principales que están comprometidas en la inflamación aguda. Entre ellas tenemos: Los Mastocitos

Los Neutrófilos y monocitos

Los Mastocitos:

Se localizan adyacentes a las arteriolas pequeñas y a la sub-mucosa de los tejidos. Presentan gránulos de secreción productores de Histamina y Serotonina y otros mediadores químicos (2,3). Estos productos causan vasodilatación y aumento en la permeabilidad vascular al producir contracción de las células endoteliales, actuando a través de receptores tipo H1(4). Esta degranulación de los Mastocitos es causada por los estímulos

desencadenantes del proceso inflamatorio.

Los Neutrófilos y Monocitos:

Principales protagonistas de la fase inflamatoria aguda y cuya función primordial será fagocitar: bacterias, material necrótico y complejos inmunes para degradarlos completamente y eliminarlos así del tejido extravascular.

Como se mencionó anteriormente los cambios en el fluido sanguíneo causan inicialmente marginación de estas células hacia el endotelio. Como consecuencia de lo anterior los leucocitos se adhieren en gran número a éste, a través de moléculas de adhesión de los leucocitos que hacen contacto complementario con moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales (5). Estas moléculas se expresan en las membranas plasmáticas de las células respectivas como resultado de mediadores químicos que se han producido durante el proceso inflamatorio.

Un grupo de moléculas de adhesión en los Neutrófilos consiste en una familia de tres glicoproteínas: LFA-1, MO-1 y p150.95, las cuales son heterodímeros compuestos por diferentes subunidades alfa e idéntica subunidad beta (6). La importancia de estas moléculas de adhesión se hace evidente en pacientes con deficiencia genética en la síntesis de la subunidad beta, los cuales presentan una adhesión disminuida y por tanto se caracterizan por presentar infecciones bacterianas recurrentes (8).

En cuanto a las células endoteliales, las proteínas de superficies adhesivas conocidas son ELAM-1 e ICAM-1, cuya síntesis es inducida también por mediadores químicos (7). Se conoce asimismo que la proteína ICAM-1 sirve de receptor para la molécula LFA-1 del neutrófilo.

A continuación de la adhesión, los leucocitos se mueven lentamente a lo largo de la superficie endotelial y emiten grandes pseudópodos entre los espacios intercelulares en el camino hacia el espacio extravascular, atraídos por sustancias quimiotácticas producidas durante las primeras etapas del proceso inflamatorio (8).

Las sustancias quimiotácticas más significantes son (9):

1. Productos bacterianos, entre ellos péptidos con el final amino en N-Formil-metionina.
2. Componentes del sistema del complemento, C5a principalmente.
3. Productos del metabolismo del ácido araquidónico, particularmente el Leucotrieno B4.

El proceso por el cual la sustancia quimiotáctica es reconocida por el leucocito (10), incluye enlace receptor-ligando con la activación de la Fosfolipasa C, producción de Diacilglicerol y Fosfatidil-inositol trifosfato, activación de la Proteína Cinasa C y concentración aumentada de Ca++citosólico, los cuales actúan como segundos mensajeros para iniciar los eventos celulares que implican proteínas contráctiles, microfilamentos y microtúbulos, con la consecuencia de movimiento (11).

Una vez que el leucocito llega al espacio extravascular y se pone en contacto con el agente causal del proceso inflamatorio, se produce la fagocitosis y degranulación.

En una primera instancia, la partícula a ser ingerida debe ser reconocida por el leucocito a través de receptores específicos, y mediante el mecanismo de segundos mensajeros anteriormente mencionados. El proceso se continúa con el englobamiento y formación de la vesícula fagocítica y posteriormente llega la etapa de muerte y degradación del material ingerido.

Los neutrófilos requieren para reconocer microorganismos, que éstos se encuentren cubiertos por factores del suero, llamados opsoninas. Las principales opsoninas son Inmunoglobulina G (subtipo 1 y 3) y C3b, el fragmento opsonico del complemento (12).

Las partículas opsonizadas se unen a receptores en la superficie del neutrófilo y como consecuencia de esto ocurre el englobamiento. Durante el englobamiento, se emiten pseudópodos que engloban el objeto y se produce la vesícula fagocítica, la cual se fusiona con el lisosoma produciéndose el fagolisosoma. Ocurre igualmente la degranulación de los leucocitos para depositar su material hidrolítico en el fagolisosoma. Durante esta etapa, inevitablemente parte del material hidrolítico se libera hacia el medio externo, probablemente a través de canales que se quedan abiertos y

producen así daño en el tejido circundante.

La última etapa de la fagocitosis es la muerte y degradación de la bacteria o material necrótico. Para esto existen dos mecanismos bactericidas:

- 1) Dependiente de oxígeno
- 2) Independiente de oxígeno.

1) Mecanismo dependiente de oxígeno.
Incluye un fenómeno dependiente de energía, consume oxígeno y estimula varios procesos como: la explosión respiratoria, con generación de metabolitos de oxígeno; un aumento en la glicogenólisis y en la oxidación de glucosa por la vía de las pentosas (13). Durante la generación de metabolitos de oxígeno se activa la NADPH oxidasa que produce el ión superóxido (O₂)

$2O_2 + NADPH \longrightarrow 2O_2^- + NADP^+ + H^+$
El ión superóxido es convertido en H₂O₂ por dismutación espontánea, encontrándose ambos metabolitos en el fagolisosoma. Estos dos metabolitos son los principales destructores de bacterias al actuar en dos formas:

A) A través del sistema de la Mieloperoxidasa:

En los gránulos azurófilos del neutrofilo se encuentra la enzima Mieloperoxidasa (MOP) que cataliza la conversión (14):



Este hipoclorito producido es un potente agente oxidante y antimicrobial, el cual es también utilizado en el agua potable clorinada. El peróxido de hidrógeno también puede ser convertido por la catalasa en H₂O + O₂, ó destruido por la glutatión oxidasa.

La prueba más fehaciente del sistema de la Mieloperoxidasa, es la existencia de la enfermedad crónica granulomatosa en niños, en donde hay un defecto congénito en la producción de peróxido de hidrógeno y por tanto estos pacientes sufren de infecciones frecuentes (19).

B) Sistema independiente de la Mieloperoxidasa.

En este sistema el ión superóxido y los radicales hidroxilos producidos, son suficientes para matar las bacterias. Es de recalcar que este sistema es lo suficientemente eficiente, puesto que los macrófagos maduros carecen de

Mieloperoxidasa y realizan su labor bacteriostática completamente.

2) Mecanismo independiente de oxígeno

Los leucocitos también pueden matar y degradar bacterias a través de mecanismos independientes de la explosión respiratoria. En este sistema se incluye, la utilización de lisozima que hidroliza paredes bacterianas, la proteína bactericida que aumenta permeabilidad (BPI) causando cambios en la permeabilidad de la membrana externa de bacterias y la Lactoferrina que secuestra átomos de Fe⁺⁺ (15).

Seguido de la muerte bacteriana, las Hidrolasas Ácidas que se encuentran en los gránulos azurófilos degradan la bacteria completamente en el fagolisosoma. Aunque la mayoría de las bacterias son rápidamente destruidas por los leucocitos, algunas de ellas son lo suficientemente virulentas como para sobrevivir en el fagolisosoma, como es el caso del bacilo de la tuberculosis.

Finalmente, los cambios que ocurren en la membrana de los leucocitos después de la fagocitosis, pueden resultar en la liberación de productos tóxicos en el espacio adyacente. Las sustancias que con más frecuencia se liberan son las enzimas lisosomales, los metabolitos activos del oxígeno y los productos metabólicos del ácido araquidónico. Estas sustancias son potentes mediadores de los efectos vasculares y celulares de la inflamación, como también pueden causar daño al tejido adyacente al sitio de la inflamación (16).

DEFECTOS EN LA FUNCIÓN DE LOS LEUCOCITOS

La importancia de los diferentes eventos celulares que ocurren durante la inflamación, se puede apreciar en aquellos pacientes que sufren de infecciones frecuentes y enfermedad periodontal, debido a defectos congénitos o adquiridos en uno o varios factores que afectan la función de los leucocitos (17,21,22).

1) Defecto en cantidad de células: se puede encontrar una neutropenia por depresión tóxica a nivel de la médula ósea por radioterapia o quimioterapia.

2) Defecto en la adherencia

La patología conocida como deficiencia en la adhesión del leucocito es una enfermedad autosómica recesiva, localizada en el cromosoma 21, causada por una deficiencia en la biosíntesis de la cadena beta de las proteínas de adhesión del leucocito descritas anteriormente (6).

3) Defecto en la migración y quimiotaxis.

En el Síndrome Chediak-Higashi (18), una enfermedad en la cual se encuentra defecto en la polimerización de los microtúbulos, lo cual se manifiesta en una disminución en la migración del leucocito.

En la Periodontitis Juvenil Localizada (LJP), se ha reportado disminución en el número de receptores para los productos bacterianos con terminación amino en N-formil-metionina, en los neutrófilos de estos pacientes (20).

4) Defecto en la fagocitosis.

Causado por defecto celular intrínseco, como es el caso de pacientes diabéticos, o por deficiencia en los factores opsonizantes.

5) Defecto en la actividad microbicida

Es el caso de la mencionada enfermedad crónica granulomatosa, en donde no se desarrolla una explosión respiratoria típica (19).

6) Defectos mixtos

Es el caso de enfermedades sistémicas que tienen anomalías no muy bien entendidas en la función de los leucocitos. Entre ellas tenemos: diabetes mellitus, S. de Down, S. de Jop, S. de Papillon - Lefévre, Enf. de Crohn, leucemia monocítica aguda y el SIDA (17).

BIBLIOGRAFIA

1. RYAN G. y MAJNO G; Am. J. Pathol. 86:185,1977
2. MAJNO G. y COL.; J. Biol Biochem Cytol. 11:607,1961
3. MAJNO G. y PALADE G.E.; J.Biol Biochem. Cytol. 11:571,1961
4. COTRAN R.S.; Exp Molec Pathol. 6:143,1967
5. HARLAN J.M. Blood: 51,1985
6. ANDERSON D.C. y SPRINGER T.A.; Ann Rev Med. 38:175,1987

7. BEVILACQUA M.P.; Proc. Natl. Acad Sci. USA 84: 9238,1987
8. MARCHESI V.T.Q.J. Exp. Physiol 46:115,1961
9. BECKER E.L. y WARD P. en Parker C.W.(ed): Clinical Immunology Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1980
10. SANDBORG R. y SMOLEN J.; Lab. Invest. 59:300,1988
11. HOKIN L.E.; Ann Rev Biochem. 54:189,1985
12. UNKELESS J.C. en Gallin J.I. y col. (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, New York, Raven Press. 1988
13. BABIOR B.M.; J. Clin Invest. 73:599,1984
14. KLEBANOFF S.J. en Gallin J.I. y col. (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, New York, Raven Press, 1988
15. WEISS J. Y COL; J. Clin Invest. 69,959,1985
16. HARLAN J.M.; Semin. Thromb. Hemost. 13:434,1987
17. GENCO R, GOLDMAN H.M. y COHEN D.W.: Contemporary Periodontics, Baltimore, The C.V. Mosby Co., 1990
18. WOLFF S.M. y col.: Ann. Intern. Med. 76:293,1972
19. BABIOR B.M. y Crowley en Stanbury J.C. y col (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, New York, McGraw-Hill Book Co. 1983
20. DENARDIN E. y col.; J. Periodon. 61:609,1990
21. GENCO, R.J. y col.; J. Dent. res. 65:1379,1986
22. VAN DYKE, T.E. y col.; J. Orala Pathol. 14:95,1985