



MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN



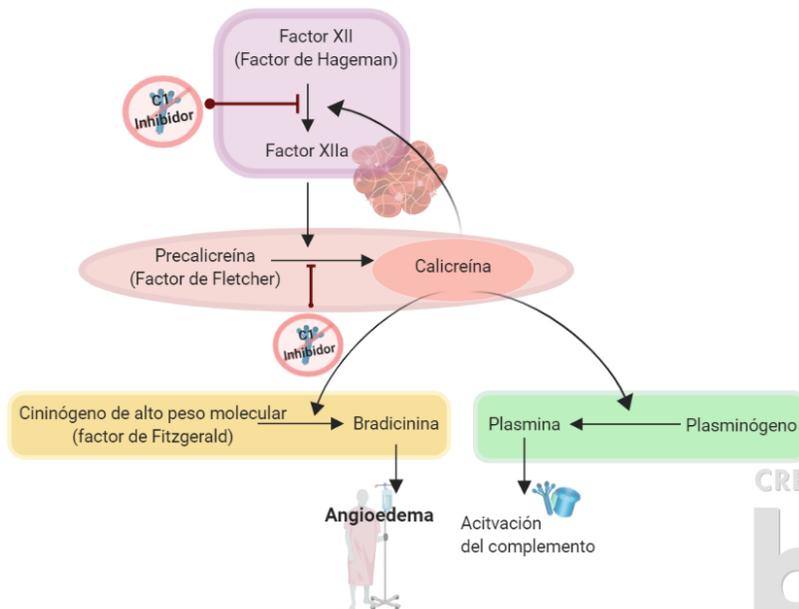
Los mediadores de la inflamación pueden encontrarse en el plasma como zimógenos o ser producidos por diferentes poblaciones celulares. Los mediadores de origen celular normalmente están secuestrados dentro de gránulos intracelulares y se pueden secretar con rapidez mediante exocitosis de los gránulos o sintetizarse de novo como respuesta a un estímulo inflamatorio.

Cininas

Las cininas son un grupo de zimógenos plasmáticos que junto con las proteínas del sistema del complemento y de la coagulación, participan de manera importante en la respuesta inflamatoria. La cascada de activación del sistema de las cininas comienza con la precalicreína, que al activarse y convertirse en calicreína actúa sobre los cininógenos de alto y de bajo peso molecular, formando bradicinina y lisilbradicinina, respectivamente. La calicreína puede ser activada por el factor XII de la coagulación y una vez activada puede escindir al plasminógeno, vinculando esta vía con el sistema de la coagulación; la activación de la calicreína plasmática se regula a través del inhibidor de C1 (C1INH), vinculando también este sistema con el del complemento.

La bradicinina tiene potentes efectos vasodilatadores, aumenta la permeabilidad vascular, tiene efecto quimiotáctico y también estimula las terminaciones nerviosas produciendo dolor. La bradicinina puede ser inactivada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Vía de las cininas



Aminas vasoactivas

Las aminas vasoactivas son péptidos que tienen acción sobre la musculatura de los vasos sanguíneos, regulando el tono vascular. Las principales aminas vasoactivas son la histamina y la serotonina que se encuentran contenidas en gránulos dentro de algunas células y son liberados en fases iniciales de un proceso inflamatorio.

1. Histamina. Las principales fuentes de histamina son los mastocitos, basófilos y plaquetas. Los mastocitos van a liberar sus gránulos de histamina por diversos estímulos: lesiones físicas como un traumatismo, activación por inmunoglobulina E (IgE), fragmentos de proteínas de complemento C3a y C5a (también llamadas anafilotoxinas), estímulos con IL-1 e IL-8, así como neuropéptidos como la sustancia P. Los efectos de la histamina sobre la musculatura de los vasos sanguíneos está mediada por contacto con los receptores H1 (cabe mencionar que hay más tipos de receptores de histamina, pero cumplen con otras funciones), causando vasodilatación en las arteriolas y aumento de la permeabilidad en las vénulas.

2. Serotonina. La serotonina es secretada principalmente por plaquetas y células neurendócrinas. En plaquetas la secreción de esta amina se da tras la agregación plaquetaria inducida por su contacto con colágeno, trombina, adenosín difosfato y los complejos antígeno-anticuerpo. El efecto de la serotonina sobre el tono de los vasos sanguíneos depende del receptor que active, ya sea el receptor S1 o S2. Los receptores S1 se encuentran principalmente en el endotelio y al activarse promueve la síntesis de óxido nítrico que promueve la relajación del músculo liso vascular.

Eicosanoides

El ácido araquidónico (AA) es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos. El AA no se encuentra en forma libre en la célula, sino que se suele esterificar con los fosfolípidos de la membrana y se libera mediante la acción de las fosfolipasas celulares. El aumento de calcio citoplasmático y la activación de distintas cinasas activan la fosfolipasa A2. Los mediadores derivados del AA son llamados también eicosanoides y son sintetizados por dos tipos de enzimas: ciclooxigenasas (COX) y lipooxigenasas.

1. Derivados de la ciclooxigenasa

Los mediadores dependientes de esta vía son producidos principalmente por mastocitos, macrófagos y células endoteliales; participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Se producen por la acción de COX-1 (expresada de forma constitutiva) y la COX-2 (inducible tras un estímulo inflamatorio).

a) Prostaglandinas.

- PGE₂. Es hiperalgesica y permite que la piel sea hipersensible a los estímulos dolorosos.
- PGD₂. Produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares (lo cual favorece la formación de edema) e inhibe la agregación plaquetaria.
- PGF₂. Contracción del músculo liso uterino y bronquial y de las arterias pequeñas.
- PGI₂ (prostaciclina). Vasodilatador y potente inhibidor de la agregación plaquetaria.

b) Tromboxanos.

- TxA₂. Potente agregante plaquetario y vasoconstrictor.

2. Derivados de la lipooxigenasa

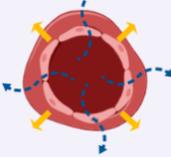
La enzima 5-lipooxigenasa convierte al ácido araquidónico en 5-HPETE que es quimiotáctico para los neutrófilos y el precursor de los leucotrienos.

a) Leucotrienos.

- LTB₄. Provoca adherencia, quimiotaxis y activación de los polimorfonucleares y monocitos y estimula la proliferación y la síntesis de citocinas en macrófagos y linfocitos.
- Cisteinil-leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄). Producen una intensa vasoconstricción, broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular.

b) Lipoxinas.

- LXA₄ y LXB₄. Son productos de la 15- lipooxigenasa, van a actuar en receptores específicos en los leucocitos polimorfonucleares para oponerse a la acción de LTB₄ inhibiendo la quimiotaxis de los neutrófilos y la adherencia al endotelio.

| Mediadores lipídicos | | | | | |
|---|---|--|---|--|--|
| Ciclooxigenasa | | | Lipooxigenasa | | |
| Prostaciclina (PGI ₂) | Tromboxano A ₂ (TXA ₂) | Prostaglandina D ₂ (PGD ₂) Prostaglandina E ₂ (PGE ₂) | Leucotrieno B ₄ (LTB ₄) | Leucotrieno C ₄ (LTC ₄) Leucotrieno D ₄ (LTD ₄) Leucotrieno E ₄ (LTE ₄) | Lipoxina A ₄ (LXA ₄) Lipoxina B ₄ (LXB ₄) |
|  |  |  |  |  |  |
| Vasodilatación | Vasoconstricción | Vasodilatación Aumento de la permeabilidad vascular | Quimiotaxis | Broncoespasmo | Inhibición de la inflamación |
|  |  | | |  | |
| Inhibe agregación plaquetaria | Promueve agregación plaquetaria | | | Aumento de la permeabilidad vascular | |

Referencias:

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster AC. Patología estructural y funcional. 8a. Ed. Elsevier. Barcelona, 2010.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacología. 6a. Ed. Elsevier. Barcelona, 2008.
3. Silverthorn DU. Fisiología humana. Un enfoque integrado. 6a Ed. Editorial Médica Panamericana. México, 2015.
4. Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N. *Lipoxins: nature's way to resolve inflammation*. J Inflamm Res. 2015; 8:181-192

Última actualización: Agosto 2019