

*REVISION DE LA CONCEPCION ACTUAL
DE LOS MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION*

BUGALLO, Antonio (1)

RULE, Roberto (2)

NOVARINI, Miguel Angel (3)

RESUMEN

Los objetivos primordiales del presente trabajo son los siguientes:

- a) Intentar una visión ecléctica lo más clara posible de los mediadores químicos de la Inflamación a partir del profuso caudal bibliográfico que se dispone, tratando de resaltar las convergencias y de conciliar las diferencias existentes sobre diversos aspectos de este complejísimo fenómeno;
- b) Proponer una nueva clasificación de los mediadores químicos que tenga un carácter lo más "secuencial" posible, o sea, tratando de seguir un cierto orden de aparición, según ocurre en los tejidos inflamados desde el momento de la injuria.
- c) Proponer una hipótesis a partir de la relación catecolaminas-histamina.

- (1) Jefe de T.P. semidedicación en Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica, Facultad de Ciencias Veterinarias (UNLP). 60 y 118 - La Plata - R. Argentina.
- (2) Auxiliar Diplomado semidedicación, en Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica, Facultad de Ciencias Veterinarias (UNLP).
- (3) Profesor Adjunto, dedicación simple en Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica, Facultad de Ciencias Veterinarias (UNLP).

*REVISION OF THE PRESENT CONCEPTION
OF THE CHEMICAL MEDIATORS OF INFLAMATION*

BUGALLO, Antonio (1)

RULE, Roberto (2)

NOVARINI, Miguel Angel (3)

SUMMARY

The main objectives of this paper are the following:

- a) To attempt as clear an eclectic vision as possible of the chemical mediators of inflammation, from the broad bibliographical material available, and reconcile differences on various aspects of such a complex phenomenon.
- b) To propose a new classification of the chemical mediators having a character as "sequential" as possible, them, trying to follow a certain order of appearance as it happens in the inflamed tissues from the moment of the injury (lesion).
- c) To propose a hypothesis starting from, the catecholamines- histamine relationship (ratio).

- 1) Assistant Profesor in Pharmacology, Pharmacotecnic and Terapeutic; Veterinary College of La Plata 60 y 118 - (1900) La Plata - Republica Argentina- National University of La Plata.
- 2) Assistant Profesor in Pharmacology, Pharmacotecnic and Terapeutic; Veterinary College of La Plata. - N.U.L.P.
- 3) Assistant Profesor in Pharmacology, Pharmacotecnic and Terapeutic; Veterinary College of La Plata.- N.U.L.P.

INTRODUCCION

Pocos temas en el ámbito de la Patología General han evolucionado en forma tan vertiginosa en los últimos años, como el relacionado con los factores humorales que intervienen en el fenómeno inflamatorio. Como consecuencia de lo expresado se han realizado muchos trabajos al respecto y la natural diversidad de criterios en el enfoque de este complejo tema, ha determinado una visión un tanto caótica y confusa en el intento de comprensión global del aspecto humoral de la inflamación.

Resulta obvio insistir en que una aceptable comprensión del fenómeno inflamatorio es condición "sine qua non" para la interpretación básica ulterior de problemas médicos de primerísima importancia. Las enfermedades infecciosas, las dependientes de agentes noci-

vos de naturaleza química, física, etc., presentan casi siempre un cuadro inflamatorio en el que, salvo diferencias cuantitativas, intervienen todos o casi todos los mismos mecanismos humorales básicos.

Por último, es bien sabido que muchas veces la inflamación debe ser inhibida y que dentro de los recursos terapéuticos utilizados para tal fin adquieren particular relieve los agentes de naturaleza farmacológica. Estas drogas ejercen sus efectos antiinflamatorios en la mayoría de los casos, mediante un bloqueo o interferencia en la biosíntesis y/o metabolización de los mediadores químicos.

De todo lo antedicho se desprende la gran importancia que adquiere el conocimiento más o menos detallado del mecanismo humoral de la inflamación.

GENERALIDADES

Cualquier injuria que incida sobre los tejidos o células y que determine lesión o destrucción de los mismos, tiene como consecuencia inmediata el desencadenamiento de una reacción de intención protectora de los tejidos llamada INFLAMACION (del latín *inflamatio*, el cual deriva a su vez de *flama*, que significa "llama". Esta comparación del fenómeno con el concepto de "llama" o "fuego", es derivada fundamentalmente de uno de los signos antiguamente llamados "cardinales" y que es el calor).

Se dice "intención protectora" y no directamente protectora porque muchas veces la intensidad de la reacción inflamatoria es de tal

grado que es necesario inhibirla, a fin de evitar males mayores.

Este complejísimo fenómeno, sobre el cual tanto se ha escrito y sobre el que queda tanto por descifrar, ha suscitado numerosas controversias derivadas de los múltiples enfoques e interpretaciones que se han dado hasta el momento. Estas circunstancias tornan particularmente difícil el logro de una exposición clara y concisa del mismo sin pecar de unilateralidad.

De todas maneras, se insistirá en las coincidencias y se marcarán las disidencias, tratando de aclarar este panorama en la medida de lo posible.

Definición

De lo antedicho se desprende la dificultad que entraña adoptar una definición que satisfaga a todos. Véanse las más comunes:

- a) Reacción local, especialmente del tejido conectivo y vascular, producida por microorganismos o sustancias irritantes, que tienden a localizar o destruir al agente patógeno o noxa (Menkin, 1954).
- b) Reacción del organismo que tiene como propósito útil destruir, diluir o tabicar al agente patógeno y a las células que haya lesionado este último, consistente en una serie complicada de adaptaciones fisiológicas y morfológicas, en las que participan principalmen-

te vasos sanguíneos, líquidos y elementos figurados de la sangre y tejido conectivo adyacente (Bostick y Dible).

- c) Compleja interacción existente entre factores neurológicos, vasculares, humorales y celulares que tienen la finalidad esencial de eliminar el agente injurioso y a los desechos tisulares consecutivos a dicha injuria (Hersh y Bodey).

La finalidad del presente trabajo es enfocar e interpretar el rol jugado por los factores humorales del complejo inflamatorio, o sea, por los llamados MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION.

CONOCIMIENTOS PREVIOS ELEMENTALES

Antes de comenzar el estudio detallado de las sustancias que interaccionan y conducen al fenómeno inflamatorio, se torna imprescindible hacer algunas aclaraciones de carácter general, sin cuyo conocimiento se haría imposible comprender en su totalidad la real importancia de los factores humorales.

Los fenómenos inflamatorios pueden ser AGUDOS o CRONICOS, dependiendo su carácter de la INTENSIDAD DE LA INJURIA y de la PERSISTENCIA de la misma. Además, la NATURALEZA DEL AGENTE INJURIOSO es enormemente variable y, a "grosso modo", se las puede clasificar en:

- a) *Injurias inespecíficas*: por e-

jemplo, los traumas mecánicos, los agentes químicos corrosivos, el calor excesivo, etc;

- b) *Injurias Específicas*: Por ejemplo los agentes bacterianos, víricos, etc. Este tipo de noxas conducen a respuestas orgánicas caracterizados por fenómenos inmunológicos del tipo de reacción Antígeno-Anticuerpo y/o reacciones inmunocelulares de otra índole.

La primera manifestación reactiva del organismo ante la injuria es de naturaleza vasodinámica. Estas modificaciones se hallan caracterizadas esencialmente por la VASODILATACION y por el INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR.

Los cambios recién apuntados tienen un profundo sentido fisiológico, puesto que posibilitarán o facilitarán la movilización de los leucocitos y su posterior localización en el lugar de la injuria. Los tipos celulares que toman parte en la inflamación incluyen a las células cebadas o mastocitos, leucocitos neutrófilos, eosinófilos y basófilos, macrófagos, linfocitos, fibroblastos, etc.

En la inflamación, en términos generales, se observan fenómenos exudativos, proliferativos y alterativos. En la inflamación aguda predominan los fenómenos exudativos, mientras que en la crónica predominan los proliferativos. Los alterativos varían ampliamente tanto en un tipo de inflamación como en otro.

Es necesario aclarar que los clásicos síntomas de la inflamación, es decir Tumor - Rubor - Dolor - Calor - Disminución de función, se observan en forma definida y en

su totalidad en las inflamaciones agudas; en las crónicas algunos de ellos no son tan netos o directamente no se observan.

Por último y en relación con el incremento de la permeabilidad vascular, este puede ser UNICO o MONOFASICO o bien DOBLE o BIFASICO dependiendo la aparición de uno u otro tipo de la naturaleza del agente injuriante, del sitio de aplicación del mismo y del estado previo del sujeto. Es necesario aclarar además que al hacerse mención a la permeabilidad vascular, dicho término se aplicará fundamentalmente al paso de coloides (en su gran mayoría proteínas plasmáticas) y en segundo grado de importancia, al pasaje de iones, electrolitos y agua.

Se pasa a considerar algunos ejemplos concretos de lo antedicho y que han sido extraídos de datos experimentales aportados por Hersh y Bodey.

INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR UNICO O MONOFASICO

Se lo observa en el caso de las injurias químicas y traumáticas. Por ej. inyectando una solución salina hipertónica por vía subcutánea en el hombre, se obtuvieron los siguientes resultados: El incremento de la permeabilidad vascular llega a su pico máximo a los 10 minutos;

luego comienza a decrecer paulatinamente hasta desaparecer a los 60 minutos. Se ha demostrado que en estos casos, la aplicación tópica de sales halogenadas del tipo de los fluoruros e ioduros, incrementa la respuesta inflamatoria normal.

INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR DOBLE O BIFASICO

Se lo observa en caso de injuria bacterianas; térmicas, radiantes, etc.

a) Injurias Bacterianas

La inoculación directa en animales de experimentación con cul-

tivos de "Stafilococcus aureus" condujo a una reacción inflamatoria en el punto de inoculación que presentó las siguientes particularidades: a los 10 minutos de la inoculación se produjo el primer incremento de la permeabilidad vascular; a la hora disminuyó y a las 2 horas se produjo el segundo incremento el que a las 3 horas alcanzó su pico máximo, disminuyendo a las 6 horas.

Se obtuvieron resultados semejantes utilizando "Streptococcus pyogenes", "Clostridium welchii", "Pseudomona aeruginosa", etc.

Claro está que no siempre se obtiene una respuesta aguda ante la inoculación bacteriana, puesto que al inyectar, por ejemplo, "Mycobacterium tuberculosis" (bacilos muertos suspendidos en aceite mineral) se induce una reacción crónica, con formación del típico granuloma.

b) Injurias térmicas

La reacción inflamatoria depende de la intensidad de la temperatura aplicada y del tiempo de exposición a la misma. La aplicación de 60° C durante 5 segundos sobre un punto en la piel de la cara interna de la oreja del conejo, produce una reacción vascular benigna inmediata que cede enseguida. A los 30-60 minutos se producirá un incremento de mayor intensidad que el primero. Cuando la injuria térmica es muy severa la respuesta inmediata tiende a desaparecer al tiempo que se incrementa la respuesta tardía. Así se repite el experimento anterior en las mismas condiciones mencionadas, variando solamente la intensidad de la tem-

peratura (máximo calor) se observará que prácticamente desaparece el incremento inicial de la permeabilidad. A la hora se producirá un edema masivo a nivel de la dermis y a las 4 horas se producirá evidente migración de polimorfonucleares con intensidad máxima a las 12 horas. A las 20 horas desaparece el edema y la dilatación vascular, persistiendo solamente una ligera migración leucocitaria.

Como conclusión general entonces, se puede decir en relación con las injurias térmicas, que A MEDIDA QUE AUMENTA LA INTENSIDAD DE LAS MISMAS, EXISTE UNA PROGRESIVA DISMINUCION DE LA RESPUESTA INMEDIATA CON UN AUMENTO PARALELO DE LA RESPUESTA TARDIA.

En las injurias térmicas benignas, el incremento de la permeabilidad vascular se localiza a nivel capilar (Cotran y col 1964) mientras que en caso de injuria severa, la exudación de fluidos y células se produce a nivel de cualquier vaso, lo cual indica directa injuria vascular.

c) Radiaciones Ultravioletas:

La aplicación directa de rayos ultravioletas sobre la piel intacta condujo a los siguientes resultados: a los 10 minutos de la injuria se produjo el primer incremento de la permeabilidad vascular, el cual duró aproximadamente 5 minutos y luego decreció. A las 8 horas comenzó el segundo incremento, el cual alcanzó su pico a las 20 horas; luego comenzó a disminuir a lo largo de las 6 horas siguientes hasta desaparecer (Logan y col 1966).

MECANISMO DEL INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR

Más adelante se analizarán una cantidad de sustancias que tienen como efecto objetivo un incremento de la permeabilidad vascular. Ahora bien ¿cuál es el mecanismo íntimo de este aumento de la permeabilidad? Todavía no está bien aclarado. Se han emitido cantidad de teorías al respecto y que consideran la importancia de la presión hidrostática en la zona injuriada, la disminución de la presión osmótica como elemento que sumaría sus

efectos a los de la presión hidrostática para la exudación proteínica, la fagocitosis asumida por el endotelio vascular, los cambios físico-químicos posibles sufridos por el cemento intercelular del endotelio, etc. Lo concreto es que todavía no se ha podido dar al fenómeno una explicación total y satisfactoria.

Hechas estas aclaraciones elementales, se pasa a considerar el aspecto humoral de la inflamación.

MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION

Durante el fenómeno inflamatorio se liberan una cantidad de sustancias, algunas de ellas bien conocidas, otras relativamente conocidas, y sin duda, otras por conocer.

Dentro de las sustancias que se han detectado existen algunas

con propiedades comunes. Además estas sustancias aparecen en el fenómeno inflamatorio en un cierto ORDEN o SECUENCIA. En base a esta identidad funcional y también a su presentación cronológica, se propone la siguiente clasificación:

CLASIFICACION DE LOS MEDIADORES QUIMICOS

I SUSTANCIAS RESPONSABLES DEL AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD INICIAL

- a) Histamina
- b) Serotonina

II SUSTANCIAS RESPONSABLES DEL AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD TARDIO

- a) Quininas y sus precursores
- b) Factor Globulínico de la permeabilidad

- c) Factor de Permeabilidad de Ganglios Linfáticos.

- d) Lisolectina

- e) Extractos Leucocitarios de Conejo.

III CATECOLAMINAS

IV SUSTANCIAS FLUDIFICANTES

- a) Plasmina

V FACTORES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

VI PROSTAGLANDINAS

VII SUSTANCIAS QUIMIOTACTICAS

- a) Citotaxígenos
- b) Citotaxinas

VIII LINFOQUINAS

Esta clasificación, como la ma-

yoría de ellas, puede ser arbitraria, pero resulta útil para darle cierto orden a la exposición. Además, a medida que se vayan describiendo los factores humorales, es recomendable ir consultando el cuadro adjunto a fin de ir manteniendo la visión de conjunto del fenómeno.

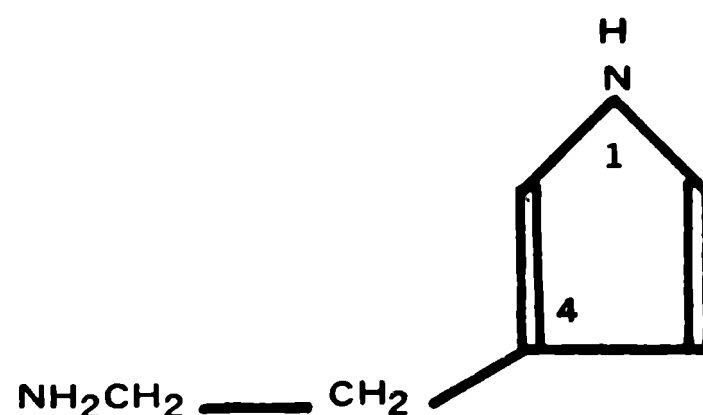
I SUSTANCIAS RESPONSABLES DEL AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD INICIAL

Los mediadores químicos conocidos que inducen la respuesta vascular temprana son dos: la HISTAMINA y la SEROTONINA. Se tiene la convicción de que intervienen también en este proceso otras sustancias, pero los esfuerzos de identificación, hasta el presente, han resultado infructuosos.

Es importante adelantar que en realidad, el mediador químico por excelencia de la respuesta inflamatoria temprana, en casi todas las especies, es la HISTAMINA, puesto que la serotonina asume real importancia sólo en la rata y ratón, especies en las cuales la liberación de ambos principios es paralela.

a) HISTAMINA

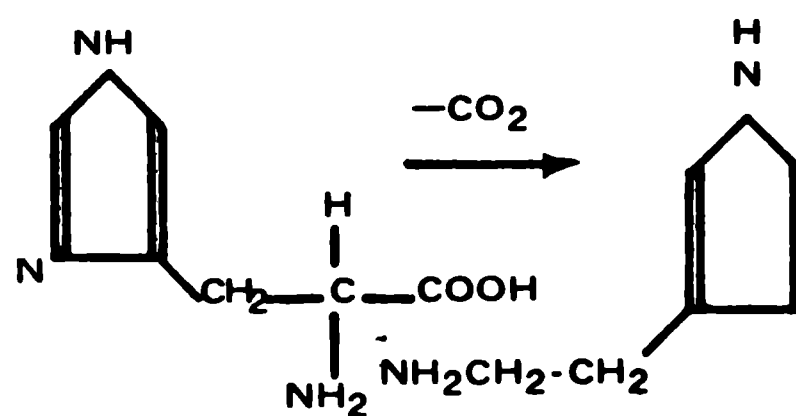
La histamina es una sustancia que se halla ampliamente distribuida en los tejidos animales y vegetales. En los mamíferos se halla en mayor proporción en la piel, pulmón y mucosa intestinal. Químicamente es una amina primaria derivada del Imidazol (4 - Imidazol - etilamina) siendo su fórmula química la siguiente:



La histamina orgánica puede tener un triple origen:

1) Biosíntesis endógena:

La histamina formada dentro del organismo se genera a partir del aminoácido histidina en virtud de un fenómeno de descarboxilación catalizado por la enzima histidina-decarboxilasa, existente en todos los tejidos. A continuación se esquematiza dicha reacción:



2) Biosíntesis bacteriana:

La histamina puede provenir

de la actividad metabólica de varias bacterias intestinales, principalmente del "*Escherichia Coli*". En estas bacterias se produce el mismo fenómeno esquematizado en relación con la síntesis endógena.

3) Origen exógeno

La histamina puede también ingresar al organismo preformada, constituyendo parte de los alimentos.

DEPOSITOS DE HISTAMINA

CUALQUIERA SEA SU ORIGEN, LOS PRINCIPALES DEPOSITOS DE HISTAMINA SON LAS CELULAS CEBADAS O MASTOCITOS Y LOS LEUCOCITOS BASOFILOS DE LA SANGRE, CELULAS QUE POSEEN HISTAMINA EN SUS GRANULACIONES, ACOMPAÑANDO A LA HEPARINA Y A OTRAS SUSTANCIAS.

Las células cebadas de la piel son más ricas en histamina que las de otros sitios. Como dato complementario es interesante agregar que en ciertas enfermedades los leucocitos basófilos de la sangre presentan acrecentado su contenido histamínico (leucemia mieloide).

Los depósitos de histamina son, pues, intracelulares, y el lugar preciso de localización se halla representado por los lisosomas y las mitocondrias.

LIBERACION DE HISTAMINA

Utilizando diversas técnicas experimentales se ha observado que al producirse la injuria, las células cebadas de la zona afectada pierden sus granulaciones, con liberación

de su contenido. El finés Uvnas afirma que la liberación de histamina dependería de la acción de una enzima, normalmente presente en la membrana celular del mastocito, al estado inactivo. Esta enzima, al ser activada de alguna manera por la injuria, ejercería una acción lítica.

Cameron fué uno de los primeros investigadores que estableció una relación entre la liberación histamínica y los compuestos fosfatídicos de alta energía. Hoy en día se sabe que existe una relación directa entre las concentraciones relativas de AMP cíclico y GMP cíclico y la liberación histamínica. Este fenómeno es modulado por las prostaglandinas y se analizará más adelante.

En definitiva, es importante resaltar que si bien existen muchos puntos oscuros en relación con las causas íntimas que conducen a la liberación de histamina, no hay duda de que esta sustancia se libera como respuesta a una noxa y que cumple un rol de primerísima importancia en las modificaciones vasculares del proceso inflamatorio temprano. Es interesante destacar un hecho experimental que demuestra contundentemente esta acción: LOS ANTAGONISTAS DE LA HISTAMINA (ANTIHISTAMINICOS) O AQUELLAS SUSTANCIAS QUE PROVOQUEN DEPLECION DE LA MISMA (Fármaco 48/80, polimixina B, etc.) PRODUCEN NOTABLE DISMINUCION DE LAS MANIFESTACIONES VASCULARES TEMPRANAS DE LA INFLAMACION.

Los tejidos que han sufrido depleción de histamina por los compuestos antedichos reaccionan

en forma distinta a los normales, ya que la cantidad de fluído exudado, la necrosis y la formación de tejido fibroso, se hallan sustancialmente reducidas, aconteciendo con mayor rapidez los fenómenos regenerativos (Bhatt y col. 1963).

En oposición a lo anterior,

los compuestos arsenicales, que tienen la cualidad de aumentar el contenido de histamina a nivel de la piel de la rata, aumentan la reacción vascular temprana en la inflamación experimental inducida por aceite de croton (Nikulin y col. 1962).

RECEPTORES HISTAMINERGICOS

La histamina es una sustancia de acción específica, puesto que al actuar en pequeñísimas cantidades admite la existencia de receptores. Hasta el momento se han identificado dos tipos de receptores: H 1 y H 2. Estos tipos de receptores se corresponden con determinados efectos inducidos sobre el organismo y su clasificación se ha hecho en base al uso de agonistas histamínicos y de antagonistas histamínicos.

De esta manera, se ha llegado a determinar que los efectos de dilatación vascular e hipotensión dependen de la activación tanto de receptores H 1 como H 2. Los efectos histamínicos de secreción gástrica son exclusivamente H 2, mientras que los efectos de broncoconstricción y contracción intestinal son exclusivamente H 1.

MODIFICACIONES VASCULARES INDUCIDAS POR LA HISTAMINA

Se ha llegado al punto en el que la histamina se libera en el sitio de la injuria y cabe preguntarse ¿Cuáles son las cualidades vasodinámicas de este mediador? Existen algunas divergencias entre los diversos autores, pero por suerte muchas coincidencias. Se insi-

rá precisamente sobre estas últimas.

Imagínese un sector del sistema vascular compuesto por una arteriola, capilares, vénulas y venas. Sobre este esquema los efectos de la histamina son los siguientes:

Arteriola: El efecto de la histamina depende de la especie animal: Conejo, rata y gato: VASOCONSTRICCIÓN. Perro, mono y hombre: VASODILATACION

Capilares: VASODILATACION

Vénulas: LA VASODILATACION MAS INTENSA

Venas: VASOCONSTRICCIÓN

Aquí se debe insistir en lo afirmado desde un principio en relación con el profundo sentido fisiológico de la acción histamínica, puesto que las modificaciones provocadas por dicho mediador POSIBILITAN LA CONCENTRACION DE LOS ELEMENTOS DE DEFENSA AL DETERMINAR UN ESTASIS LOCALIZADO DE LA CIRCULACION Y DETERMINAN UN AUMENTO LOCAL DE LA PRESION HIDROSTATICA, FACILITANDOSE DE ESTA MANERA EL INCREMENTO DE LA

PERMEABILIDAD VASCULAR Y EN CONSECUENCIA EL PASAJE DE MACROMOLECULAS Y DE CELULAS DE LA DEFENSA DESDE EL LECHO VASCULAR HACIA EL ESPACIO INTERTICIAL.

La vasodilatación inicial se mantiene por un cierto tiempo por formación continua de histamina, en virtud de la acción de la histidina-decarboxilasa. Simultáneamente se produce la liberación de proteasas desde los lisosomas, las cuales desdoblan a las proteínas con formación de sustancias de moléculas más pequeñas (polipéptidos y aminoácidos). Estos fenómenos conducen a un AUMENTO DE LA PRESION COLOIDO-OSMOTICA LOCAL, por aumento del número de moléculas (que al mismo tiempo son más pequeñas y por ende, ofrecen mayor superficie osmóticamente activa) y a un descenso del pH, el cual alcanza a veces valores de 5,5.

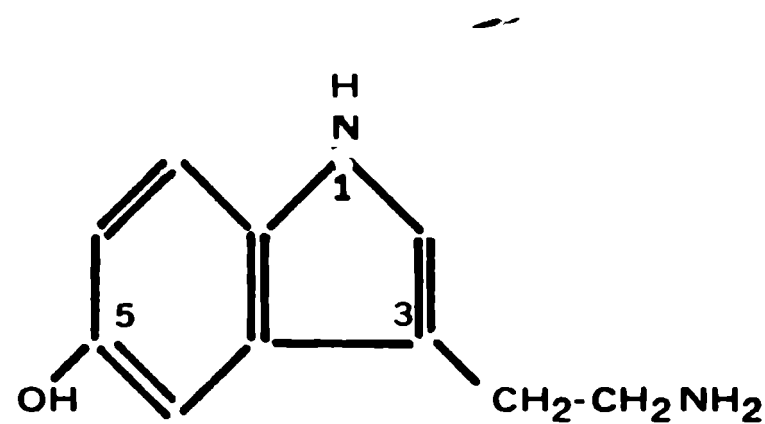
b) SEROTONINA

Si bien la serotonina tiene, para la mayoría de los autores, un papel importante en la inflamación sólo en rata y ratón, todavía no se ha llegado a mensurar en forma definitiva su real importancia en los mamíferos. Por esta razón es conveniente dar algunos detalles de la misma.

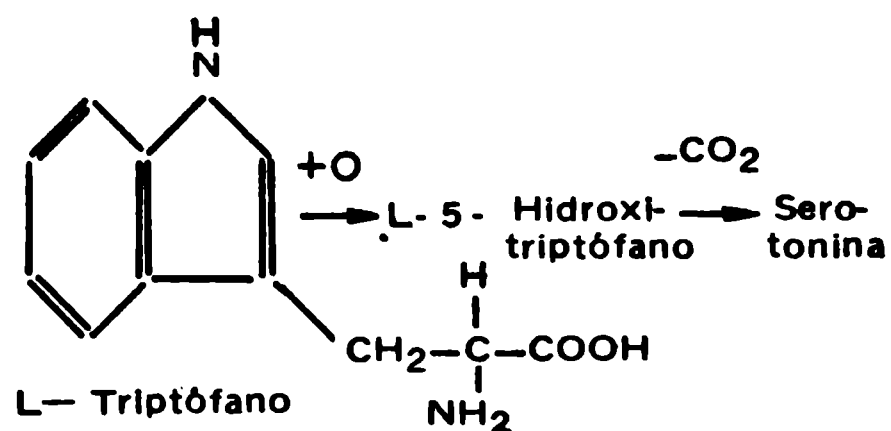
Esta sustancia se halla presente en muchos tejidos, especialmente en el cerebro, intestino y en las plaquetas. Hoy en día se está reconsiderando su importancia como hipotético mediador químico en la transmisión del impulso nervioso a

nivel de ciertos sectores del Sistema Nervioso Central.

Químicamente es la 5 hidroxitriptamina y su fórmula es la siguiente:



Se halla ampliamente distribuida en la economía, principalmente en la mucosa gastrointestinal, plaquetas, bazo y Sistema Nervioso Central (en mayor grado en tronco cerebral, hipotálamo y sistema límbico). Se forma a partir del aminoácido triptófano a través de la acción catalítica una enzima, la 5-triptófano-decarboxilasa, tal como lo indica el siguiente esquema:



Es inactivada por la monoaminooxidasa.

FORMACION DE LA SEROTONINA

La serotonina se forma en las células argentófilas o enterocromafines de la mucosa gastrointestinal, en virtud de los mecanismos recién mencionados.

Desde las células formadoras

pasa al plasma sanguíneo y es captada por las plaquetas, el intestino y el cerebro. A nivel intestinal la serotonina puede desempeñar un papel como hemostática por su acción vasoconstrictora.

ACCION VASCULAR DE LA SEROTONINA

La serotonina presenta acción vasoconstrictora arteriolar directa. A nivel del músculo esquelético, sin embargo, produce vasodilatación. Este último efecto sería el responsable del descenso secundario de la presión arterial que se observa con

la serotonina. La permeabilidad capilar es sólo aumentada en la rata.

La serotonina se halla en las células cebadas del ratón y de la rata y su liberación ante la injuria es paralela a la de la histamina.

EL EFECTO CONSTRICTOR DE LA SEROTONINA SE EJERCE PRINCIPALMENTE A NIVEL VENOSO

Este efecto constrictor varía, naturalmente, según la dosis utilizada en condiciones experimentales. A grandes dosis se observa enlentecimiento de la circulación capilar y su efecto final se manifiesta con un fenómeno de éxtasis. Su liberación es susceptible de ser detectada en los roedores hasta una hora después de producida la injuria. Es probable que en estos animales mantenga y aun potencie el efecto de la histamina, particularmente en lo referido a la vasoconstricción venosa.

Si se administra en ratas algún

agente que provoque depleción de serotonina (por ej. reserpina), la respuesta inflamatoria ante la injuria experimental con aceite de crotón, disminuye notablemente en sus períodos iniciales. La depleción experimental de histamina y de serotonina en ratas conduce a una notable disminución de la resistencia ante la inoculación de microorganismos patógenos.

La Serotonina ejerce su acción específica, es decir, mediante la unión con receptores que le son propios denominados serotonínicos o serotoninérgicos.

II SUSTANCIAS RESPONSABLES DEL AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR TARDIO

Al hablar de aspectos generales del fenómeno inflamatorio se ha hecho referencia a las variaciones

observadas en la respuestas a los distintos tipos de injurias.

Así se nota que existe muchos

cuadros inflamatorios de respuesta bifásica. Además, la duración de la inflamación puede ser muy breve, pero también muy prolongada.

Hasta no hace mucho tiempo, se pensaba que en el caso de inflamaciones de respuesta bifásica o prolongada, los mensajeros químicos responsables de dichos fenómenos eran también la histamina y la serotonina; estas sustancias se continuarían liberando o bien, por causas ignoradas, se liberarían en forma retardada, configurando la respuesta clínica del fenómeno.

Ahora bien, esta hipótesis presentaba muchas objeciones, siendo la principal la que partía de la base de que, siendo la histamina y la serotonina de acción relativamente fugaz, para mantener sus efectos tendrían que renovarse constantemente en sus orígenes celulares, lo cual implicaría una reserva desproporcionadamente grande de histidina y triptófano; además tendrían que eludir de alguna manera la acción de ciertos inhibidores específicos presentes en los tejidos como por ejemplo las histaminasas.

Fue precisamente en estos momentos de discusión cuando aparecieron los trabajos de Menkin, investigador dotado de gran sagacidad e imaginación, quien trastocó e indujo a un giro de 180 grados a todos los esquemas admitidos hasta ese momento.

Las investigaciones en tal sentido se intensificaron y, hoy en día, pese a que la mayoría de los conceptos de Menkin se han superado o rechazado, se le reconoce a este investigador el enorme mérito de haber orientado las investigaciones ulteriores hacia la identificación y determinación de la real

importancia que presentan los POLIPEPTIDOS en el fenómeno inflamatorio. Y, como se verá más adelante, son precisamente polipéptidos las principales sustancias vasoactivas y quimiotácticas (por lo menos las más verosímiles) responsables de los fenómenos vasculares tardíos.

a) CININAS O QUININAS

Existe un grupo de polipéptidos llamados "cininas" o "quininas" que presentan las siguientes propiedades:

- a) Inducir la contracción lenta del músculo liso del intestino y del útero;
- b) Inducir dilatación arteriolar;
- c) Inducir un incremento de la permeabilidad vascular;
- d) Disminuir la presión sanguínea;
- e) Generar dolor;
- f) Originar migración leucocitaria fuera de los vasos;

En el plasma humano se han identificado por lo menos 5 cininas, de las cuales se conocen más o menos bien 3, a saber:

- 1) Bradiquinina;
- 2) Lisil-bradiquinina (Calidina);
- 3) Metionil-lisil-bradiquinina;

Hoy en día se conoce con bastante precisión la cadena de reacciones biológicas que conducen a

la formación endógena o activación de las cininas luego de la injuria.

Lo que más ha llamado la atención de muchos investigadores es la notable analogía existente entre los mecanismos plasmáticos que generan cininas libres y los que rigen la coagulación sanguínea.

A continuación se intentará, partiendo de la injuria inicial, seguir paso a paso los mecanismos orgánicos que se van activando e interrelacionando en forma sucesiva y que conducen a la reacción inflamatoria tardía.

FACTOR DE HAGEMAN

Recuérdese que durante el proceso de coagulación sanguínea se consideran dos sistemas distintos que conducen a la activación de la protrombina: uno intrínseco, propio de la sangre y otro extrínseco, propio de los tejidos.

Dentro del sistema intrínseco, de particular complejidad, interviene una cierta cantidad de factores, los cuales manifiestan sus efectos cuando la sangre se pone en contacto con superficies extrañas, diferentes del endotelio vascular normal. Es precisamente este contacto el que activa al factor de Hageman (Factor XII de la coagulación) el cual activa a su vez al factor XI o antecedentes de la tromboplastina plasmática.

Ahora bien, durante la injuria, tisular desencadenante del fenómeno inflamatorio, se sabe que existe una respuesta inmediata o temprana caracterizada por el incremento de la permeabilidad vascular dependiente fundamentalmente de la acción de la histamina. Dicho incremento de la permeabilidad, de

intensidad mediana, posibilita el pasaje de elementos propios de la sangre hacia los espacios intersciliales. Dentro de los elementos plasmáticos se encuentran diversas proteínas (macromoléculas) entre las cuales se cuenta por supuesto, el factor de Hageman. Dicho factor es una Beta globulina sérica de peso molecular 110.000, que tiene la particularidad de activarse, como se ha dicho, por contacto con superficies extrañas, dentro de las cuales revisten particular interés el colágeno y las membranas basales.

Este factor, al salir de su continente normal, necesariamente se pondrá en contacto con superficies extrañas, distintas del endotelio vascular normal, representadas por el agente injurante (por ej. superficies bacterianas) o bien por los propios tejidos intersticiales. La consecuencia inmediata de este contacto será la activación de dicho factor, desencadenándose una serie integrada de reacciones que, como se verá, conducirá a la liberación en el sitio de la injuria de polipéptidos intensamente vasoactivos (Cininas o Quininas).

De lo antedicho se infiere que la histamina NO ACTIVA DIRECTAMENTE AL SISTEMA GENERADOR DE CININAS, SINO QUE SIMPLEMENTE CREA CONDICIONES PROPICIAS PARA DICHA ACTIVACION. ESTE HECHO, POR OTRA PARTE, NOS EXPLICA LOS EFECTOS TEMPRANOS DE LA HISTAMINA Y LOS TARDIOS DE LAS CININAS.

Se ha llegado ya a la activación del Factor de Hageman. Ahora bien, ¿qué ocurre a partir de este momento? Por un lado, dicho

factor activará al Factor IX de la coagulación ya mencionado y por otro, actuará sobre una proteína plasmática, llamada CALICREINOGENO, para transformarlo en CALICREINA PLASMÁTICA. (ver cuadro de complemento).

Más adelante se considerará la formación de plasmina o fibrinolisis a partir de su precursor sérico inactivo en virtud de la acción enzimática del Factor de Hageman, pero resulta apropiado el momento para destacar un rasgo de dicha interacción. Esta plasmina puede actuar, a su vez sobre el factor de Hageman, produciendo subunidades del mismo, que tienen la capacidad de activar al calicreínógeno con mayor potencia que el propio Factor de Hageman molecularmente íntegro.

CALICREINOGENO

El calicreínógeno o precalicreína es una sustancia de naturaleza proteica existente en el páncreas, parótidas, glándulas sudoríparas, etc. (calicreínógeno glandular) y en el plasma sanguíneo (calicreínógeno plasmático). También se lo ha detectado en los granulocitos.

Melmon y Morelli brindan un interesante cuadro relacionado con los posibles mecanismos de activación del calicreínógeno, tal como sigue:

a) *Activación del calicreínógeno plasmático*

- 1) Por iniciación de la coagulación sanguínea (Factor de Hageman);
- 2) Por cambios de temperatura;

- 3) Por mecanismos inmunológicos.

b) *Activación del calicreínógeno glandular*

- 1) Inflamación aguda de los órganos que lo contienen;
- 2) Por efectos indefinidos de las catecolaminas.

c) *Activación del calicreínógeno granulocitario*

- 1) Fagocitosis;
- 2) Alteraciones de la superficie celular.

Ciertos autores consideran que la tripsina, la plasmina y ciertos componentes del complemento podrían, eventualmente, activar al calicreínógeno, mientras que otros suponen que dichas sustancias actúan mediante un mecanismo independiente de la activación de dicha proenzima.

CALICREINA PLASMÁTICA

Esta proteína, proveniente de la activación del calicreínógeno, tiene propiedades catalíticas y su misión fundamental consiste en actuar sobre una alfa-2-globulina del plasma sanguíneo llamada CALIDINOGENO con el fin de fraccionarla en polipéptidos, principalmente BRADIQUININA (también llamada Calidina I) y LISIL-BRANDIQUININA (también llamada calidina II o simplemente calidina).

BRADIQUININA

Este polipéptido puede considerarse como el prototipo de las quininas. Es un nonapéptido lineal de peso molecular 1060 que ha si-

do aislado del plasma y también sintetizado en laboratorio. El nombre BRADIQUININA deriva del griego "bradys": lento, y "Kinem": mover pues el músculo liso se contrae lentamente en respuesta a dicha sustancia, en relación con el tipo de contracción rápida que se obtiene con histamina o acetilcolina.

La bradiquinina posee potentes cualidades vasodilatadoras y se la considera en tal sentido como la de efectos más intensos dentro de las sustancias endógenas. En mínima concentración determina un incremento de la permeabilidad vascular, con vasodilatación y dolor; en dosis mayores adquiere propiedades quimiotácticas sobre los leucocitos.

No hay que esforzarse demasiado para notar que estas propiedades de la bradiquinina le confieren un particular atractivo como para asignarle un papel protagónico en las modificaciones inflamatorias tardías; tal como sugiere Cameron: "Las propiedades de la bradiquinina nos explicarían las reacciones vasculares y leucocíticas a la lesión tisular". Claro que este mismo autor dice luego que todavía nos faltan elementos de juicio como para considerar a dicha quinina asumiendo un rol perfectamente conocido y establecido; tomando sus propias palabras, véase lo que afirma: "Debemos ser prudentes para considerar a la bradiquinina como el mediador más verosímil, en tanto no tengamos la seguridad de que puede reproducir las reacciones inflamatorias en la concentración que presenta en los exudados. Ello no se ha comprobado aún".

Entre las objeciones que se han presentado ante el posible papel de la bradiquinina se pueden tomar en primer lugar las que aluden a su fugacidad de acción: la vida media de las quininas circulantes puede medirse en segundos. Por otra parte en el plasma, eritrocitos, granulocitos y en la mayoría de los tejidos existen enzimas denominadas quininasas capaces de inactivar rápidamente a dichas sustancias.

Algunos autores identifican a la bradiquinina con el péptido sérico que Menkin había asegurado aislar como un producto de digestión por tripsina de las seroproteínas y al que llamó "leucotaxina" (de "leuco", alusión a la célula blanca de la sangre, y "taxis", movimiento), nombre que alude a las propiedades quimiotácticas del compuesto.

Las cininas no tienen ningún efecto sobre la adherencia de los leucocitos, aunque las plasmokininas tienen la capacidad de provocar marginación de los mismos. Se ha observado "in vitro" que la bradiquinina acrecienta la fagocitosis bacteriana de los leucocitos. La bradiquinina, en pequeñas dosis, estimula la función del Sistema Retículo Endotelial, pero la inhibe en dosis elevadas.

LISIL-BRADIQUININA (CALIDINA) Y METIONIL LISIL-BRADIQUININA

Estas dos quininas presentan particularidades similares a las de la bradiquinina, por lo cual no se insistirá sobre las mismas. En relación con su génesis, es interesante recordar que la calidina se libera, junto con la bradiquinina, como

producto de fragmentación del calidínogeno. Todavía no se han precisado los pasos seguidos por el organismo para la liberación de metionil-lisil bradiquinina, aunque se supone un sistema activador semejante al indicado para las otras dos.

b) FACTOR GLOBULINICO DE LA PERMEABILIDAD (FACTOR DE MILES)

Bajo ciertas condiciones experimentales (dilución en solución salina), puede lograrse la activación de un factor contenido en el plasma, el cual presenta efectos prolongados sobre la permeabilidad y no es antagonizado por los antihistamínicos. El precursor de dicho factor es generado en las fracciones alfa y beta de las globulinas plasmáticas. Existen hipótesis encontradas en relación con este factor; algunos autores sostienen que este factor globulínico y las plasmocininas son una misma cosa, mientras que otros opinan que el factor globulínico formaría parte de un sistema activador de cininas. Este último punto de vista parece ser más verosímil.

c) FACTOR DE PERMEABILIDAD DE GANGLIOS LINFATICOS

Se ha hipotetizado que cierto factor que se pudo aislar de animales con hipersensibilidad tardía, jugaría un rol importante en el incremento de la permeabilidad tardía que se presenta en ciertas inflamaciones de índole inmunológica. Se lo llamó Factor de Permeabilidad de ganglios linfáticos, puesto que

se lo aisló de dichos órganos. (Spector y Willoughby, 1964).

d) LISOLECITINA

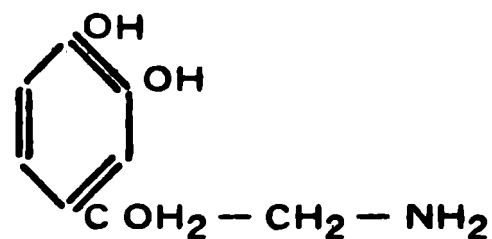
La lisolecitina es una sustancia que puede ser liberada en los sitios de inflamación, activada por ciertos componentes del Sistema del Complemento. Este factor tiene comprobadas cualidades vasodilatadoras e incrementadoras de la permeabilidad vascular. Estas cualidades han llevado a pensar en un rol activo de la lisolecitina en el incremento tardío de la permeabilidad.

e) EXTRACTOS LEUCOCITARIOS DE CONEJO.

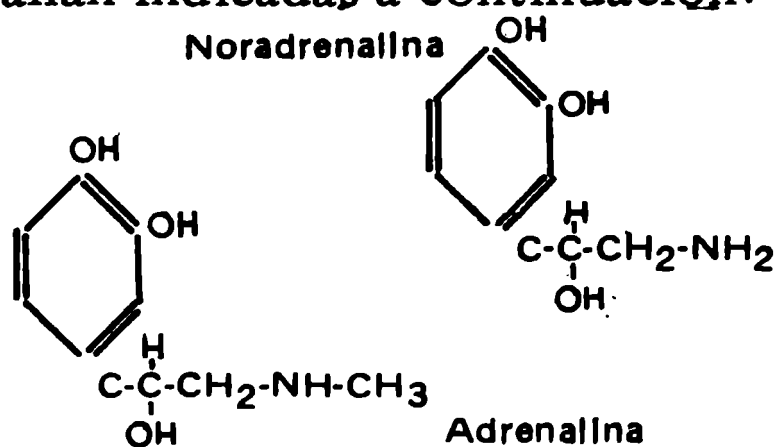
Se ha podido extraer un factor incrementador de la permeabilidad vascular a partir de extractos de polimorfonucleares de conejo el cual guarda mucha similitud con el llamado "pirógeno endógeno" propio de esta especie. Este factor tiene la interesante particularidad de inducir dicho incremento luego de un período de latencia de 45 minutos (Moses y col. 1964) lo cual resulta sugestivo como para asignarle un papel en los períodos tardíos de la inflamación.

III) CATECOLAMINAS

Las catecolaminas son sustancias derivadas del núcleo catecol o pirocatequina, caracterizado químicamente por ser el 1-2 dihidroxibenceno. El agregado de un grupo amínico (NH_2) en el anillo antedicho configurará a la catecolamina, tal como se grafica a continuación:



Las principales catecolaminas, que ejercen funciones de primerísima categoría fisiológica, son la ADRENALINA (o epinefrina), y la NORADRENALINA (o norepinefrina), cuyas fórmulas químicas se hallan indicadas a continuación:



Estas dos sustancias, como se sabe, se liberan normalmente en la médula adrenal y en las terminaciones nerviosas del Gran Simpático, constituyendo los mediadores químicos fisiológicos post-sinápticos de este sistema.

Significación de las catecolaminas en el proceso inflamatorio

Miles, ha hecho referencia a las catecolaminas llamándolas "participantes negativos" del proceso inflamatorio, puesto que dichas sustancias, al liberarse en la zona injuriada, producen fenómenos de vasoconstricción y necrosis por isquemia, sin inducir daño ni estasis capilar.

Puesto que estas aminas simpaticomiméticas se liberan "in situ" como respuesta inmediata a cualquier noxa en forma constante y como consecuencia de una descarga de las terminaciones simpáticas, se torna imprescindible evaluar la real significación de su presencia en el sitio injuriado.

Las catecolaminas implicadas en el fenómeno inflamatorio no son solamente la adrenalina y la noradrenalina, sino también algunos de sus precursores biológicos tales como la DOPA (di-oxi-fenilalanina) y la DOPAMINA.

El punto de vista de Miles, al llamar a las catecolaminas "participantes negativos" en la inflamación, es fácil de entender si se parte de la base de que el incremento de la permeabilidad vascular (fenómeno de esencial importancia puesto que posibilita los fenómenos exudativos) debe estar necesariamente precedido por la vasodilatación. Puesto que las catecolaminas son energías constrictoras, antagonizarían la vasodilatación inducida por los mediadores químicos presentes y, de esta manera, frenarían el "arranque", para decirlo de alguna forma, del fenómeno inflamatorio tardío.

Estas catecolaminas tienen en realidad una acción bastante fugaz puesto que son rápidamente inactivadas por enzimas apropiadas, de la índole de la monoaminoxidasa, presentes en el sitio de la injuria. Así, se ha determinado que la adrenalina y la noradrenalina son inactivadas por la monoaminoxidasa, la DOPA por la Dopadescarboxilasa y la Dopamina por la Dopamina-beta-oxidasa. Estas enzimas podrían activarse o liberarse como resultado de la injuria tisular.

Efecto paradójico de las catecolaminas

Se ha observado bajo condiciones experimentales un fenómeno curioso en apariencia: administrando adrenalina o noradrenalina

y luego histamina (vasodilatadora) se produce en un principio una inhibición de la respuesta inflamatoria, pero "a posteriori" LA VASODILATACION DEPENDIENTE DE LA HISTAMINA ES INCREMENTADA EN UN 200 % POR DICHAS SUSTANCIAS.

Este fenómeno podría explicarse en forma más o menos satisfactoria si se tiene en cuenta que la adrenalina tiene efectos "alfa" (vasoconstrictores) y "Beta" (vasodilatadores), estos últimos de acción más débil pero más prolongada. En el momento en que se desmascara el efecto "Beta", esta acción vasodilatadora se sumaría a la de la histamina, desencadenándose en tal caso un simple sinergismo de suma entre ambas sustancias. Esta explicación sería de alcance relativo, puesto que sería válida únicamente para aquellas catecolaminas que poseyeran efectos "beta" intrínsecos demostrables, tal el caso de la adrenalina, pero no para aquellas con efectos casi exclusivos "alfa", como ocurre con la noradrenalina. Pero no debe olvidarse que este tipo de sustancias se interconvierten unas en otras con relativa facilidad mediante adición o sustracción de grupos atómicos relativamente lábiles y que conducen a importantes cambios en los efectos biológicos de los sustratos en cuestión. Como ejemplo elocuente de lo antedicho puede citarse a la metilación, sencillo proceso bioquímico que llega al extremo de anular prácticamente los efectos alfa de las catecolaminas. Así, se observa que la noradrenalina, que no presenta ningún grupo metílico en su

estructura molecular tiene la máxima potencia alfa con efecto beta prácticamente inexistente. La adición de un grupo metílico en la molécula conduce a la formación de adrenalina, con menor efecto alfa que la anterior pero con efecto beta notorio. Por último la adición de un grupo isopropilo en la molécula de adrenalina, conduce a la formación de un compuesto sintético, el isoproterenol, que es una catecolamina sin efecto alfa y con efecto beta máximo.

Podría hipotetizarse que en el foco inflamatorio, en el que se generan sustancias nuevas de diversa naturaleza, se produzcan principios con actividad catalítica que ejerzan sus efectos sobre catecolaminas que carezcan de efectos beta y la transformen en otras que sí posean dicho efecto. De esta manera se reforzaría el efecto vasodilatador propio de las catecolaminas preexistentes a expensas de otras que se neoformarían "in situ" a través de vías metabólicas que sería necesario precisar con un diseño experimental adecuado.

Otra forma plausible de explicación residiría en una modificación espacial de los receptores simpáticos de tal naturaleza que se produzca una hiperreactividad de la respuesta beta o bien una hiporreactividad momentánea de la respuesta alfa. En este último caso la exacerbación de los efectos vasodilatadores se produciría simplemente por carencia momentánea del efecto vasoconstrictor alfa-dependiente y, por ende, un mayor "desmascaramiento" de la vasodilatación.

IV SUSTANCIAS FLUIDIFICANTES

Al producirse la exudación inflamatoria, o sea el escape indiferenciado de micromoléculas y macromoléculas a los espacios intersticiales acontece, como se dijo anteriormente, la activación del Factor de Hageman. Este factor activará por un lado al mecanismo productor de cininas, pero por otro desencadenará el fenómeno de la coagulación con formación de fibrina. Si esta formación de fibrina fuese siempre idéntica, la naturaleza de todos los exudados inflamatorios sería predominantemente fibrinosa, y esto no siempre ocurre. Este fenómeno es debido a la existencia de sustancias que tienen la cualidad de lizar la fibrina que se va formando y que en los distintos tipos de inflamación se hallan activadas en proporciones variables. El agente fibrinolítico mejor conocido es la PLASMINA o FIBRINOLISINA.

En cierto sentido la presencia de fibrina será necesaria, puesto que la misma puede favorecer la acumulación local del líquido exudado al entorpecer la reabsorción linfática; pero en otros aspectos la presencia de fibrina también puede entorpecer la propia exudación de fluidos desde los vasos sanguíneos y también la migración de las células de la defensa.

¿Cómo se las compone la Naturaleza para resolver este proble-

ma? Por un lado, proporcionando a las células de la defensa enzimas líticas que les permiten “abrirse paso”, y por otro FLUIDIFICANDO EL MEDIO MEDIANTE LA ACTIVACION DEL SISTEMA DE LA PLASMINA O FIBRINOLISINA.

a) PLASMINA O FIBRINOLISINA

La plasmina o fibrinolisina es una enzima proteolítica que existe normalmente en el plasma sanguíneo y tejidos en su forma inactiva denominada plasminógeno o profibrinolisina y que ante una injuria se activa por un complejo sistema denominado sistema fibrinolítico.

El plasminógeno puede ser activado por sustancias que se hallan tanto en el plasma sanguíneo como en los tejidos. Los tejidos poseen un activador directo del plasminógeno, mientras que el plasma posee un proactivador que adquiere cualidades efectivas de acción a través de la influencia de una enzima que posiblemente sea idéntica al Factor de Hageman activado, y que también se forma durante la coagulación sanguínea:

La plasmina tiene la función fisiológica de redissolver los microcoágulos de fibrina que se forman normalmente en todo organismo.

V FACTORES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Este complejo sistema inmunológico presenta una importante relación con ciertos fenómenos de la inflamación. Para facilitar la

comprensión de dicha relación se consideran algunos aspectos básicos del complemento extraídos principalmente de la “Inmunología

Veterinaria" de Tizard.

Sistema del Complemento

Este complejo inmunológico, constituido por más de 20 fracciones séricas, es un típico sistema de "reacción en cadena" o "en cascada" cuya activación tiene como consecuencia la ruptura o lisis de membranas celulares.

El camino seguido para la generación de los componentes activos comprende tres vías diferentes. Dos de estas vías son mecanismos alternos destinados a la activación del tercer componente de la serie. La tercera tiene carácter terminal y no es una verdadera reacción en serie sino una secuencia de agregaciones. Esta vía terminal genera, a partir del tercer componente activado, un complejo capaz de dañar las membranas celulares.

Vía clásica de activación de C3

Esta vía, así llamada por conocerse bastante antes que la otra vía, denominada "alterna", comienza con una unión Antígeno-Anticuerpo en la superficie celular. En virtud de esta unión, ciertas porciones de las inmunoglobulinas se tornan capaces de activar la primera porción del Complemento (C 1). Uno de los subcomponentes de C 1 denominado C 1 s adquiere capacidad proteolítica sobre las fracciones C4 y C2 y de esta forma genera, a partir de cualquiera de las dos, una enzima llamada C 42. Esta enzima ejerce su acción sobre la fracción C3 y la desdobra en dos subfracciones denominadas C3a y C3b. Por último, la fracción C3b ingresa en la vía terminal.

Vía alterna de activación de C3

Esta vía se desencadena a través de una activación inducida por sustancias de diversa naturaleza entre las que se puede mencionar a endotoxinas bacterianas, cimosano, ciertas inmunoglobulinas, etc.

Cualquiera sea el elemento activador, éste actúa sobre una proteína denominada Factor Iniciador (FI) el cual activa a su vez a los factores llamados D y B. El FI, conjuntamente con los factores D y B, ejercen una acción conjunta sobre C3 b, proveniente de la vía clásica, y en consecuencia se forma un complejo entre C3 b y el factor B, al que se denomina C3bB y que posee actividad enzimática sobre C3, a partir de la cual se generarán sus productos de desdoblamiento C3a y C3b.

Obsérvese que ambas vías se hallan íntimamente relacionadas, puesto que el óptimo funcionamiento de la vía alterna dependerá de la provisión permanente y a niveles adecuados de la fracción C3b por parte de la vía clásica. Es fácil comprender, además, el fenómeno de retroalimentación que se establece en la última fase de la vía alterna, puesto que a mayor cantidad de fracción C3b formada, mayor disponibilidad de la misma para la formación del complejo C3bB (convertasa). Esta a su vez generará más moléculas de C3b, reiniciándose un nuevo ciclo.

Vía terminal del Complemento

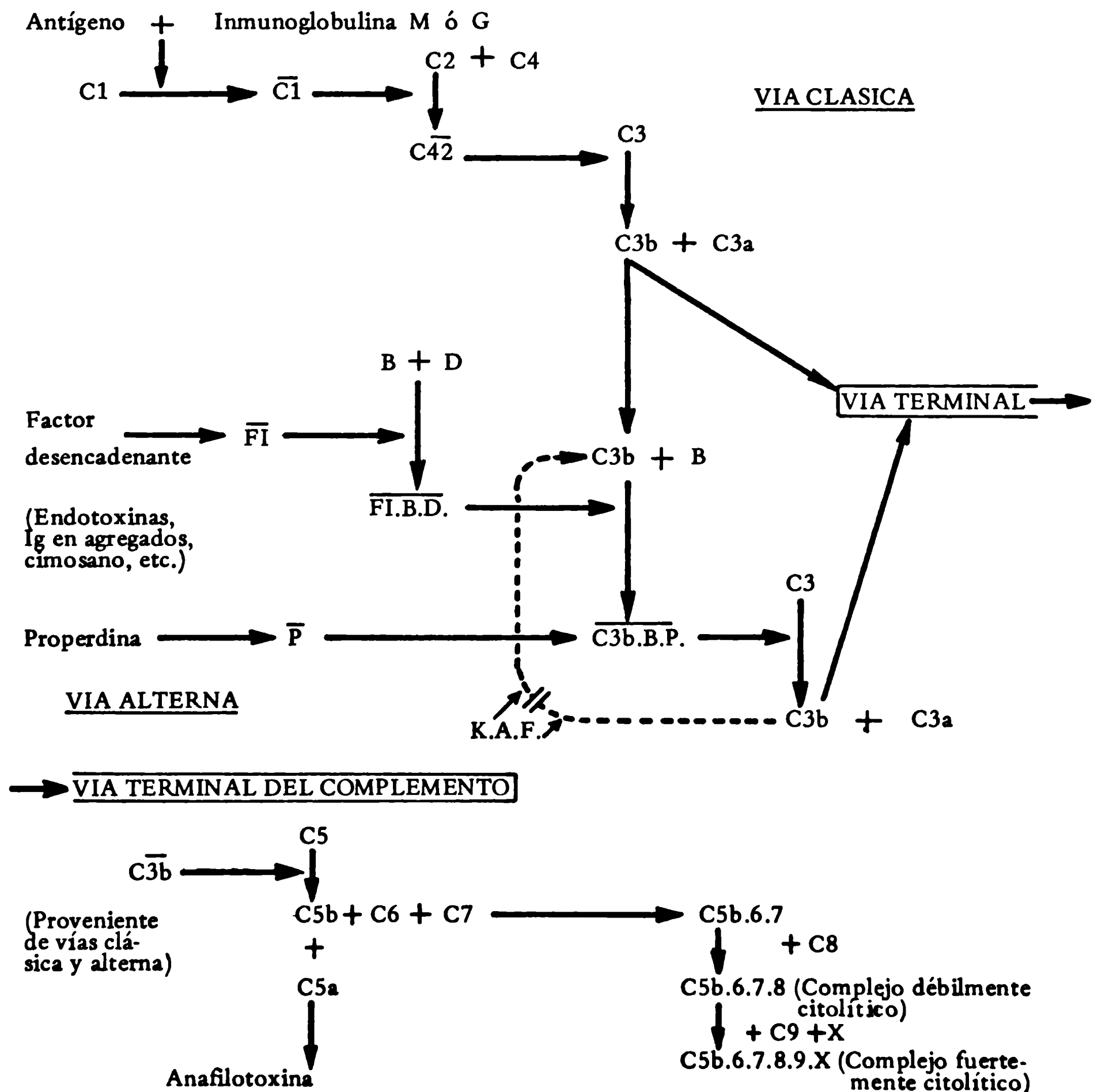
Esta vía terminal es la desembocadura común de la fracción C3b proveniente tanto de la vía clásica como de la alterna. C3b inicia esta

nueva etapa ejerciendo la activación de la fracción C5. Como consecuencia de dicha activación, C5 se divide en dos partes denominadas C5a y C5b. C5b se une con las fracciones C6 y C7 para formar el complejo C5b67. Este complejo adquiere la capacidad de captar a la fracción C8, formándose en consecuencia C5b678. Esta agrupación molecular adquiere ya cierta capacidad citolítica, pero la potencia

definitiva se alcanza cuando acontece una nueva agregación al complejo antedicho. En efecto, el último paso de esta vía terminal comprende el agregado de la fracción C9 y de un factor aún no del todo identificado y al que se denomina con la letra X. En definitiva, de la vía terminal emerge el complejo C5b6789X, con potente actividad lítica sobre las membranas celulares.

ESQUEMA DE LAS VIAS CLASICA Y ALTERNA EN LA SERIE DEL COMPLEMENTO

(Extraído de la "Inmunología Veterinaria" de I.R. Tizard)



COMPLEMENTO E INFLAMACION

A continuación se analizarán varios fenómenos en los cuales el complemento interviene activamente en el fenómeno inflamatorio.

Complemento y fagocitosis

La fagocitosis es un fenómeno asumido por células llamadas fagocitos y que se denominan macrófagos o micrófagos, según su tamaño. Dicho fenómeno tiene como objetivo primordial la captación y eventual destrucción de sustancias extrañas que invadan al organismo (por ej. partículas de carbón, bacterias, etc.) y se puede considerar dividido en varias etapas, a saber:

- a) Quimiotactismo
- b) Adherencia
- c) Ingestión
- d) Digestión

Una de las etapas claves es, pues, la de ingestión, es decir, el fenómeno de englobamiento de la partícula, la que se incorpora al citoplasma del fagocito con formación consecutiva del "fagosoma".

Ahora bien, para que este englobamiento pueda realizarse es importante que se den ciertas condiciones de índole físico-química en la relación partícula-fagocito, como por ejemplo la hidrofilia relativa de la partícula en cuestión: la partícula debe ser más hidrófoba que el macrófago.

Ocurre que algunas bacterias, por ejemplo, son muy hidrófilas y ello, de acuerdo con lo antedicho, dificulta el englobamiento fagocitario; tal es el caso del *St. Pneumo-*

niae. No obstante, existen mecanismos biológicos que permiten transformar a esta bacteria en hidrófoba. Este fenómeno se llama "opsonización" y las sustancias que lo determinan se llaman "opsoninas". El sistema del complemento actúa como agente inductor de opsonización, hecho que se pasa a considerar a continuación.

Opsonización y Complemento

Uno de los momentos claves en la activación de los componentes del Complemento es la formación de C3b. Esta fracción activada puede seguir varios caminos, entre los cuales se halla el que la lleva a fijarse a receptores especiales situados en la superficie de macrófagos y neutrófilos. Como consecuencia de esta interacción C3b-superficie fagocitaria, resulta una potente acción opsónica. Analizada con mayor detalle, esta acción opsónica resulta de la interacción entre anticuerpos y fracciones complementarias que en su conjunto forman una especie de cobertura alrededor de las bacterias u otros elementos a fagocitar la cual determina un aumento de hidrofobia superficial con consecutiva facilitación de la fagocitosis.

Formación de anafilotoxinas

Las anafilotoxinas son sustancias que tienen la capacidad de inducir degranulación de las células cebadas con consecutiva liberación histamínica. De este hecho se deduce la importancia eventual que

pueden adquirir estos factores en toda respuesta orgánica que se acompañe de liberación de dicho mediador.

Dentro de las sustancias con actividad anafilotoxínica se hallan incluidas dos fracciones del complemento, a saber, C3a y C5a. Recuérdese que la fracción C3a proviene de la escisión de C3 producida tanto en la vía clásica como en la alterna, mientras que la fracción C5a se produce de la C5 original gracias a la acción enzimática ejercida por C3b.

Generación de factores quimiotácticos

Las sustancias quimiotácticas son aquellas que ejercen atracción unidireccional sobre las células móviles de la inflamación. Este fenómeno se tratará luego con mayor detalle y baste decir por el momento que las fracciones del complemento que se han mencionado en el punto anterior como anafilotoxinas, es decir, la C3a y la C5a, son precisamente las mismas que inducen estímulos quimiotácticos, conjuntamente con otra fracción más compleja, la C 567. Los factores complementarios mencionados atraen quimiotácticamente a eosinófilos, macrófagos y especialmente a neutrófilos.

Generación de C2-Quinina

El Complemento puede generar, a partir de la fracción C2 un fragmento similar a las quininas, con capacidad de inducir vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular. Esta C2-quinina es distinta a la bradiquinina y a la

calidina y tiene importancia en la enfermedad humana denominada angio-edema hereditario.

OTRAS FORMAS DE ACTIVACION DEL COMPLEMENTO

Existen otros estímulos potencialmente importantes en el fenómeno inflamatorio que activan al complemento y que son independientes de la reacción Antígeno-Anticuerpo. Entre ellos se pueden mencionar a ciertas enzimas proteolíticas que se liberan o activan en el curso de la inflamación aguda. La trombina y la plasmina, activadas en la inflamación, pueden desencadenar la activación del complemento por incidencia sobre C 1 o quizás por actuar directamente sobre C 3 y generar anafilotoxinas. Ciertas enzimas liberadas a partir de los lisosomas de los neutrófilos muertos pueden actuar en el mismo sentido y de esta manera producir un ciclo de prolongación propio en la migración leucocitaria, al generar productos vasoactivos y quimiotácticos.

Por último, resulta interesante mencionar que si bien la activación del complemento resulta en general beneficiosa para el organismo, en particular en los procesos inflamatorios de las enfermedades infecciosas agudas, por otra parte existen ciertas circunstancias en las que la activación de dicho sistema se torna decididamente nociva, tal como acontece en la artritis reumatoidea, la fiebre reumática, la alergia a drogas, etc. Los sitios más frecuentemente afectados son los riñones, la articulaciones, el corazón y la piel.

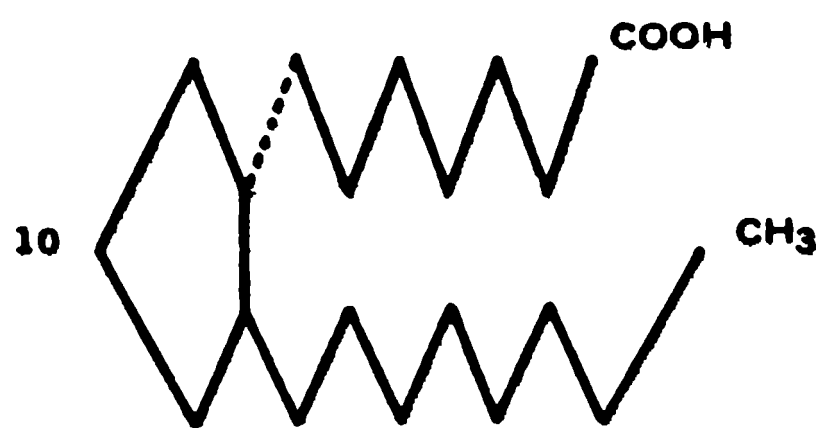
VI PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas son sustancias endógenas que en los últimos años han despertado gran interés en los diversos centros de Investigación Biológica, dada la gran diversidad de acción que presentan.

Esta multiplicidad obliga a limitarse estrictamente al rol de hormonas locales que presentan estas sustancias en el complejo ámbito de la inflamación. Se pasa a describir sus caracteres generales.

Química

Las Prostaglandinas (Pgs) pertenecen a la familia de los ácidos hidroxialifáticos no saturados y son sintetizadas por casi todas las células del organismo, en particular por células endoteliales, plaquetas y leucocitos. Su estructura fundamental se halla representada por un compuesto hipotético, el ácido prostanoico, que consta de 20 átomos de carbono y cuya configuración se halla representada a continuación:



Precursores

Las PGs se originan a partir de ácidos grasos esenciales, principalmente del araquidónico y del dihomolinoleico, ambos derivados a su vez del linoleico. Estos ácidos pueden provenir directamente de la dieta y el más absorbido en los mamíferos es el araquidónico (20 carbonos). Por otra parte pueden provenir de la hidrólisis de fosfolípidos orgánicos, en especial de los que forman parte de las membranas celulares y cuya catálisis es realizada por fosfolipasas, principalmente la A. Esta génesis metabólica de los ácidos grasos precursores de PGs se halla influenciada por factores físicos, químicos, hormonales y neurohormonales.

Nomenclatura

Las PGs se identifican con las letras del alfabeto y hasta el momento se han descrito 6, a saber A, B, C, D, E y F. Las diferencias se hallan a nivel del anillo ciclopentano. Por otra parte, existen 3 series distintas de PGs: las de la serie I son derivadas del ácido dihomolinoleico; las de la serie II, que son las más importantes desde el punto de vista biológico, son las que se generan a partir del ácido araquidónico; las de la serie III son derivadas del ácido eicosapentanoico. Este tipo de numeración, que habitualmente es graficada con números arábigos, alude al número de dobles ligaduras y así, PG E3, por ejemplo, significa que se trata de una prostaglandina del tipo E con 3 dobles ligaduras.

Interconversión de prostaglandinas

Los diversos tipos de prostaglandinas pueden formarse en algunos casos independientemente y en otros derivar de un tipo de PG distinto al propio. Así, puede ocurrir que las Pgs E y F se produzcan simultáneamente a partir de los endoperóxidos correspondientes, aunque lo más frecuente es que las PGs F provengan de la reducción de las PGs E. Las PGs A derivan de las E; de las A a su vez se generan los tipos B y C por fenómenos de isomerización. Las PGs D se forman independientemente.

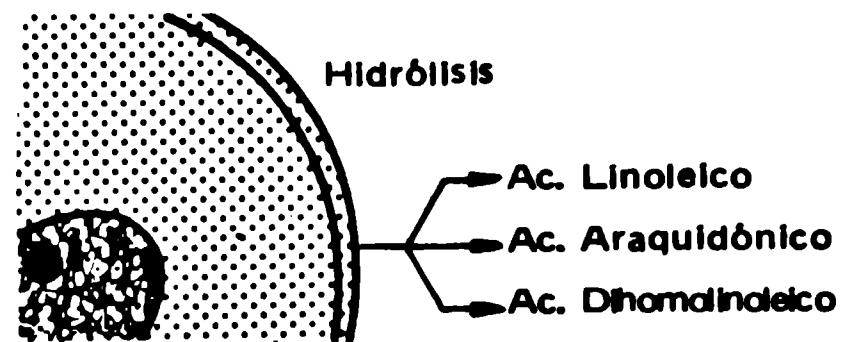
Secuencia de la formación de prostaglandinas

Para dejar claro el proceso de formación de PGs, se recurre a una explicación gráfica, tal como sigue:

- a) Como consecuencia de la injuria y a través de procesos más o menos complicados, se produce la liberación de enzimas lisosómicas, dentro de las cuales reviste particular importancia la Fosfolipasa A.

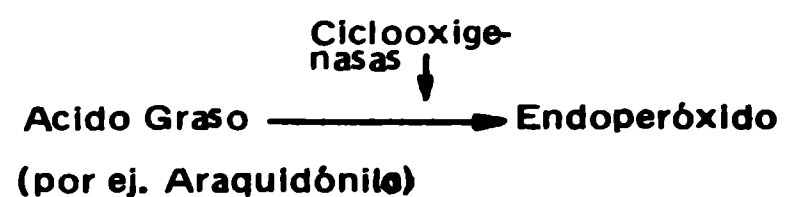


- b) La Fosfolipasa A actúa sobre su sustrato específico, representado por los fosfolípidos existentes en la estructura de la membrana celular. Como consecuencia de este fenómeno se liberan los productos de hidrólisis, entre los que se hallan los ácidos grasos linoleico, araquidónico y dihomolinoleico:

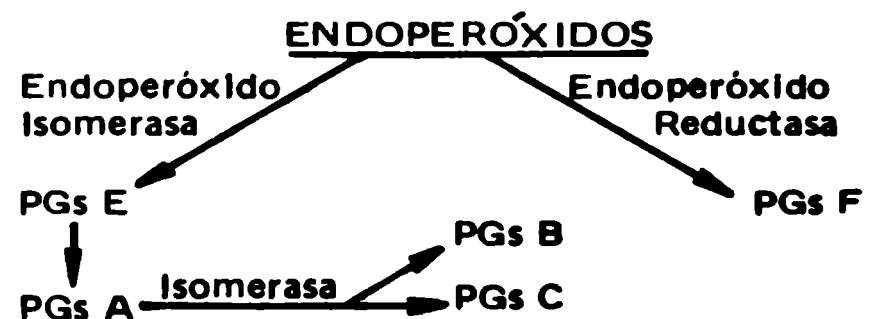


Estos ácidos grasos pueden provenir también del aporte dietético y por otra parte, el araquidónico y el dihomolinoleico, pueden derivar del linoleico.

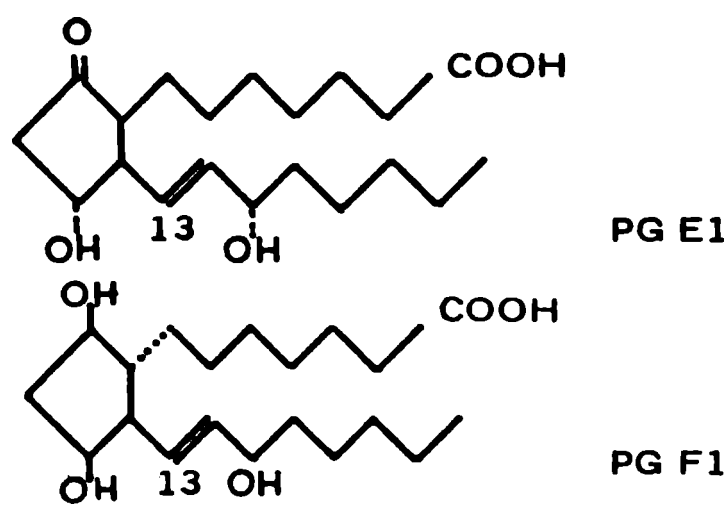
- c) La agresión determina la activación de enzimas del tipo de las ciclooxigenasas las que, actuando sobre los ácidos grasos antedichos, generarán endoperóxidos:



- d) Los endoperóxidos, a través de la actividad catalítica de diversas enzimas, serán el sustrato para originar las PGs propiamente dichas. Dentro de estas enzimas, revisten particular importancia la endoperóxido-isomerasa que genera Pgs E y la endoperóxido-reductasa que hace lo propio con las Pgs F. Como ya se ha dicho a partir de la Pg E se origina la Pgs A, y de esta última los tipos B y C por isomerización.



Puesto que las PGs que revisten mayor importancia en el proceso inflamatorio son las PGs E y las PGs F, se detalla a continuación la estructura química de un tipo de cada una de ellas.



MODO DE ACCION DE LAS PG E Y DE LAS PG F EN LA INFLAMACION.

PG E: Una vez formada, ejercerá las siguientes acciones:

- a) POTENTE VASODILACION
- b) INHIBICION DE LIBERACION HISTAMINICA (por Ig E)

PG F: Presenta los siguientes efectos:

- a) VASOCONSTRICION
- b) BRONCOCONSTRICION
- c) AUMENTO DE LIBERACION HISTAMINICA

Como dato complementario, es interesante mencionar que las PGs F presentan variaciones de efecto según la especie. Así, determinan hipotensión en el conejo mientras que en la rata y el perro son claramente hipertensivas. Por otra parte tienen efecto luteolítico en equino, bovino y ovino.

Dentro de los efectos mencionados, revisten particular importancia en el enfoque del presente trabajo, la relación Pgs/histamina.

Tal como se ha visto, las Pgs, según sean E o F, tienen efectos opuestos en relación con el factor de liberación histamínica, nudo gordiano en la inflamación.

La clave de este fenómeno se halla en un elemento intermediario en la relación Pgs/histamina y que se halla representado por las concentraciones relativas de AMP cíclico y GMP cíclico de tal forma que al aumentar la concentración de uno disminuye la del otro y viceversa.

De acuerdo con lo antedicho, todo aumento de AMP cíclico es acompañado de una disminución proporcional de GMP cíclico y se ha demostrado que cuando esto ocurre acontece un fenómeno de estabilización de la membrana lisosómica; inversamente, cuando el que aumenta es el GMP cíclico, se observa una tendencia a la disolución de la misma con consiguiente liberación de su contenido.

Recuérdese que en la célula cebada, y precisamente a nivel lisosómico, se hallan diversos componentes entre los cuales se destaca la histamina y no resulta difícil comprender que todo factor que aumente la concentración de AMP cíclico dentro de la misma, induzca una detención de la liberación histamínica y por ende un efecto antiinflamatorio. Por el contrario, toda sustancia que induzca un relativo aumento de GMP cíclico provocará una brusca liberación histamínica con consecutiva exacerbación de la respuesta inflamatoria.

Las PGs E PROVOCAN AUMENTO DE LA CONCENTRACION DE AMP c Y EN CONSECUENCIA ESTABILIZACION LISOSOMICA DE LA CELULA CEBADA. El mecanismo íntimo de este fenómeno no está totalmente aclarado aunque se piensa que se establece una relación entre las PGs E y los receptores Beta de la

célula cebada; la activación de estos receptores tendría como consecuencia inmediata activación secundaria de la adenilciclase que provocaría una mayor producción de AMP cíclico. La importancia de los receptores adrenérgicos Beta se ha demostrado mediante la utilización experimental de una catecolamina beta-estimulante como el isoproterenol, que tiene la capacidad de inducir aumento en la producción intracelular de AMP cíclico.

Las PGS F DETERMINAN DISMINUCION DE AMP CICLICO Y EN CONSECUENCIA, AUMENTO DE LA LIBERACION HISTAMINICA A PARTIR DEL LISOSOMA DEL MASTOCITO. Aparentemente se produciría una estimulación de los receptores adrenérgicos Alfa. Se ha comprobado que la noradrenalina (alfa-estimulante) y los bloqueantes Beta (vg. propranolol) tienen el mismo efecto.

Como conclusión, en referencia al papel de las PGs en la inflamación, puede decirse, que los efectos presentados por estas sustancias (en particular por los tipos E y F que son los más importantes) son un tanto paradójicos en relación con la inflamación. Obsérvese que las PGs E, según el camino seguido en su análisis, puede ser pro-inflamatorias o antiinflamatorias, puesto que si bien por un lado son vasodilatadoras e inductoras de aumento de la permeabilidad capilar, por otro, establecen una retroalimentación negativa en relación con la liberación de histamina,

vasodilatador por antonomasia de la inflamación. Otro efecto pro-inflamatorio que presentan las PGsE se halla representado por la atracción quimiotáctica que ejercen sobre los granulocitos neutrófilos.

Como contrapartida se hallan las PGs F que por una parte producen vasoconstricción (efecto anti-inflamatorio) mientras que por otro, facilitan la liberación de histamina a partir del mastocito.

Metabolización de las PGs

Las PGs son sustancias de vida muy fugaz. Su metabolización puede realizarse en el mismo sitio en que se producen o bien a distancia del mismo, ya sea en circulación o en tejidos distantes.

El pulmón tiene gran importancia en la catabolización de las Pgs puesto que en una sola revolución sanguínea las inactiva en su totalidad. El hígado es también singularmente importante en esta metabolización y el momento clave de catabolización es la oxidación en el C 15 a través de la enzima hidroxil-PG-deshidrogenasa. Se produce también un fenómeno de reducción con formación de doble ligadura a nivel del C 13, catalizado por la PG A-13 reductasa.

El metabolito más importante es el derivado 15-ceto-deshidrogenado, el que conserva cierta actividad biológica.

Los metabolitos formados son eliminados por orina.

VII) SUSTANCIAS QUIMIOTACTICAS

Uno de los aspectos más interesantes del fenómeno inflamatorio

es el relacionado con los factores celulares. La presencia o ausencia

de cada uno de los tipos celulares que acompañan al fenómeno inflamatorio reviste singular importancia diagnóstica y su análisis orienta al observador en la determinación de que tipo de cuadro inflamatorio se trata. Luego de producida la injuria inicial, las células de la inflamación se acumulan en el sitio de la misma y no en otro lo cual implica la existencia de algún mecanismo de atracción especial ejercido sobre dichas células. Además existe un cierto orden en la aparición de los tipos celulares; los leucocitos neutrófilos llegan al sitio de la injuria antes que, por ej., las células plasmáticas (siempre y cuando estas aparezcan). Estas consideraciones llevan necesariamente al concepto de quimiotaxis.

Quimiotaxis

Este término deriva de "químico" y del griego "taxis", que significa orden o disposición. Se puede definir a este fenómeno como la tendencia de las células a moverse unidireccionalmente por la influencia de estímulos químicos y se considera que el mismo es el responsable de la acumulación de leucocitos en el foco de inflamación.

Por último, el carácter secuencial indicado en la generación de los cuadros inflamatorios indica que existe una especie de reacción en cadena en cuanto a la liberación y activación de los factores quimiotácticos. Dicho de otra manera, se producen factores quimiotácticos primarios en el sitio de la injuria e inmediatamente de producida la misma, y otros secundarios, dependientes de las células atraídas en

primera instancia y de la activación de otros componentes biológicos, por ej. fracciones complementarias, cuyo rol se ha analizado anteriormente.

La naturaleza íntima del fenómeno de quimiotaxis no es conocida, si bien se han descrito gran cantidad de sustancias con dicha capacidad. Algunos de los agentes quimiotácticos identificados en los primitivos estudios realizados en tal sentido incluyen a bacterias o extractos bacterianos, otros microorganismos, productos de la injuria tisular, extractos tisulares, diversas proteínas, diversas sustancias químicas y extractos leucocitario.

Tipos de factores quimiotácticos

Existen dos tipos generales de factores quimiotácticos, a saber

- a) **CITOTAXINAS:** Son aquellos factores quimiotácticos, directos, es decir que tienen dicha capacidad "en acto", por ejemplo, la bradiquinina;
- b) **CITOTAXIGENOS:** Son sustancias que carecen de actividad quimiotáctica intrínsecamente, pero que pueden adquirirla por interacción con otros factores o bien producir sustancias a través de dicha interacción, que posean tal capacidad. Por ej, el calidinógeno.

Los factores activos pueden provocar movimientos celulares sin dirección precisa o bien desplazamiento quimiotáctico unidireccional dependiendo de las condiciones existentes, principalmente de la

presencia o ausencia de un gradiente de concentración. Así, la migración de polimorfonucleares contra un gradiente de concentración de material quimiotáctico es revertido por un cambio de dirección de dicho gradiente.

Formación de factores quimiotácticos en los tejidos injuriados

La formación de factores quimiotácticos en tejidos injuriados no se produce hasta tanto no se haya desarrollado el incremento de la permeabilidad vascular con la consecutiva exudación rica en proteínas. Principios con actividad quimiotáctica han sido obtenidos tanto de los exudados leucocitarios como de los productos de interacción exudado-tejido intersticial. Se ha podido identificar un sistema endógeno de formación de factores quimiotácticos consistente en un precursor sérico y un activador tisular; el factor resultante de esta interacción es una sustancia termolábil y fácilmente destruida por la tripsina.

Formación de factores quimiotácticos a partir de bacterias

La quimiotaxis inducida por las bacterias representa un importante rasgo de la defensa orgánica. A partir de bacterias enteras, de proteínas bacterianas, de lipopolisacáridos y de filtrados de cultivos bacterianos, se han obtenido tanto citotaxígenos como citotaxinas. Ciertos microorganismos no producen citotaxinas, por ej. *M. tuberculosis*. Algunos microorganismos sólo producen factores quimiotácticos luego de la incubación con suero fresco, como ocurre por ejemplo con

el *E. Coli* y con el *S. albus*, que bajo las antedichas condiciones producen una citotaxina dializable. Este factor se produce solamente durante el cultivo bacteriano y no exige de factores dependientes del Complemento para su actividad.

Formación de factores quimiotácticos a partir de células

Los leucocitos neutrófilos no sólo responden a la influencia de agentes quimiotácticos sino que también tienen la capacidad de generarlos. Estos agentes o factores tienen la capacidad de atraer a los mononucleares. De esta manera, los PMNs sobrenadantes de cultivos congelados y reactivados, así como fracciones lisosómicas derivadas de los mismos, presentan fuerte o moderada atracción quimiotáctica sobre mononucleares, según se hallen o no en presencia de suero. Existe una fracción obtenida de gránulos de neutrófilos de células septales que presenta notable atracción quimiotáctica sobre los macrófagos luego de la preincubación con plasma pero este incremento de actividad no se observa en la preincubación con suero.

Los linfocitos inmunológicamente activados, pueden formar sustancias quimiotácticas para los fagocitos. Así, se ha comprobado que en cultivos mixtos de linfocitos provenientes de dos individuos genéticamente distintos se forma un factor quimiotáctico para los PMNs. Las condiciones básicas que se deben dar para que dicho factor se produzca son tres: Linfocitos intactos, inmunocompetencia de los leucocitos y diferencias antigénicas entre linfocitos. Asimismo, los lin-

focitos sensibilizados pueden producir un factor quimiotáctico para los mononucleares luego de la exposición a un antígeno específico "in vitro".

En los exudados celulares inflamatorios, es habitual que las primeras células en llegar sean los PMNs, seguidas, luego de un lapso más o menos variable, de los mononucleares. Se ha teorizado que los neutrófilos, eosinófilos y macrófagos responden a estímulos de citotaxinas específicas para cada tipo, aunque en muchas circunstancias respondan a estímulos quimiotácticos del mismo agente, particularmente los neutrófilos y los macrófagos. En base a este último fenómeno se han tomado las diferentes velocidades de desplazamiento hacia el sitio de la injuria para explicar la secuencia de arribo celular. Sin embargo, algunos agentes son quimiotácticos solamente para los PMNs (peptona,

complejos Ag - Ac, etc.) mientras que otros son efectivos tanto para los PMNs como para los mononucleares (caseína). Por último se sabe que una citotaxina específica para los mononucleares es elaborada y liberada por linfocitos incubados con antígeno.

La inyección repetida de proteínas determina formación de complejos Ag - Ac, que ejercen atracción quimiotáctica sobre eosinófilos aunque en muchas experiencias, los eosinófilos presentaron menor respuesta quimiotáctica que los neutrófilos a complejos Ag - Ac. Se puede concluir que hasta el momento no se ha demostrado diferencia significativa de respuesta quimiotáctica entre eosinófilos y neutrófilos, razón por la cual no se ha encontrado aún explicación satisfactoria para la formación de exudados con predominio eosinofílico.

VIII) LINFOQUINAS

Constituyen una variedad de sustancias biológicamente activas que son producidas por los linfocitos sensibilizados. Sus principales efectos son la acumulación y la activación de macrófagos. Estas sustancias tienen singular importancia en los fenómenos de hipersensibilidad retardada.

FUENTES CELULARES DE LOS MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION

a) NEUTROFILOS

Los lisosomas de los neutrófilos constituyen una importante

fuerza de mediadores, tal como se reseña a continuación:

- 1) Las proteasas lisosómicas, a través de la plasmina, generan fragmentos del sistema del Complemento tales como las anafilotoxinas C3a y C5a, por acción directa sobre los precursores inactivos C3 y C5. C5a a su vez estimula la liberación adicional de contenido lisosómico.
- 2) En los lisosomas de los neutrófilos se halla presente la calicreína.

- 3) Las proteínas catiónicas presentes tienen notables propiedades antibacterianas con efecto anafilotoxínico suplementario.
 - 4) Se halla presente la fosfolipasa, esencial para la producción de PGs.
- b) PLAQUETAS
- 1) Las plaquetas pueden sintetizar PGs.
 - 2) Los gránulos "alfa" (lisosómicos) contienen enzimas proteolíticas y sustancias catiónicas que pueden incrementar la permeabilidad vascular.
 - 3) Los gránulos plaquetarios denominados "cuerpos densos" contienen ADP y serotonina.
 - 4) El ADP liberado a partir de los cuerpos densos determina el fenómeno de AGREGACION, en el que se forma una masa de plaquetas aglutinadas. Esta agregación conduce a una retroalimentación positiva en la liberación de mediadores.

Activación de las plaquetas en la inflamación aguda

Los factores fundamentales en la activación plaquetaria durante la inflamación aguda son el colágeno, la trombina y el ADP. Existen algunos otros factores que se pasan a detallar.

- 1) Las plaquetas humanas tienen un receptor para la fijación de los complejos Ag-Ac. Estos complejos se for-

man en el curso de infecciones bacterianas. Como resultado de la unión de las plaquetas, a través de su receptor, con los complejos antedichos, se observa liberación de mediadores. En muchas especies animales, aunque no en el hombre, las plaquetas pueden unirse con la fracción C3 del complemento.

- 2) El segundo factor se halla representado por el llamado "Factor de activación de las plaquetas" (FAP). El FAP es liberado por los basófilos y en particular por las células cebadas durante su degranulación. La liberación de serotonina puede suplementar y potenciar el incremento de la permeabilidad vascular determinado por la histamina, aunque este fenómeno tiene importancia solamente en los roedores.

CONTROL INTRACELULAR DE LA LIBERACION DE MEDIADORES

El estímulo que determina liberación o secreción de mediadores ejerce con mayor frecuencia su influencia en la superficie celular en estructuras específicas del tipo de los receptores. En la intimidad celular, el "mensaje" para la liberación es portado por nucleótidos cíclicos, en particular del AMPc y el GMPc. LA LIBERACION DE MEDIADORES ES ACOMPAÑADA POR UNA CAIDA DE AMPc Y POR UN INCREMENTO DEL

GMPc. De la misma forma, aquellos agentes que elevan el contenido de AMPc y/o disminuyen el de GMPc, son inhibidores de la liberación de mediadores. Buen ejemplo de sustancias que tienen este último comportamiento es el de las PG E (incremento de AMPc) que tienen la capacidad de inhibir la liberación de histamina a partir de los mastocitos. Otro ejemplo de este comportamiento es la teofilina. La propia histamina inhibe su liberación en una especie de retroalimentación negativa.

La adenilciclase, enzima que se halla en la superficie celular de las plaquetas y mastocitos y que transforma el AMPc en 5AMP, posiblemente sea el nudo gordiano de los fenómenos recién apuntados.

Es interesante mencionar que en otros ejemplos de secreción, el control intracelular se produce curiosamente en forma inversa a la antedicha, es decir, que dicha secreción aumenta con el incremento de AMPc, como ocurre en la secreción salival o con la de las hormonas de la antero-hipófisis.

CONTROL DE LA INFLAMACION

Así como existen mecanismos de retroalimentación positiva que posibilitan la adecuada duración del fenómeno inflamatorio, también existen factores que lo limitan, evitando de esa manera una prolongación del mismo que podría tornarse peligrosa. Dentro de los factores limitantes de la inflamación se puede mencionar a la rápida destrucción enzimática de las sustancias activas. Otra forma de

control es la existencia de inhibidores naturales de los mediadores entre los que se incluyen antagonistas de la histamina, de las quininas, de las anafilotoxinas, de los componentes del complemento, de la calicreína, etc.

Un buen ejemplo para comprender la importancia de estos mecanismos de control se halla representado por una enfermedad humana denominada angio-edema hereditario y cuya base etiológica es la deficiencia del inhibidor del factor C 1 del Complemento. Es esta una enfermedad aguda y dolorosa caracterizada por edema local cutáneo y en los tractos respiratorio y digestivo. La etiología parece ser la incontrolada producción de la C2-quinina, resultando un importante incremento de la permeabilidad vascular con edema consecutivo. Otro ejemplo similar se halla representado por cierto tipo de enfisema provocado por la deficiencia hereditaria de la anti-elastasa sérica, idéntica a la alfa-1-antitripsina sérica, inhibidora de la enzima elastasa que se libera a partir de los lisosomas leucocitarios. La excesiva cantidad de elastasa determina daño en las paredes de los bronquiolos a nivel de las fibras elásticas.

Por último es interesante mencionar el ejemplo del síndrome carcinoide. En esta enfermedad se observa una neoplasia maligna de las células argentófilas. Como consecuencia de dicha proliferación celular se produce un exceso de serotonina, bradiquinina y PGs. Esta enfermedad se halla caracterizada clínicamente por un enrojecimiento paroxístico de la piel de la cara, garganta y extremidades superiores;

este signo puede ser espontáneo o precipitado por la ingestión de alcohol o comida y también por la emoción ("rubor carcinoide"). Se

observa además diarrea, fibrosis de las válvulas del hemicardio derecho y ocasionalmente un cuadro asmático.

CONCLUSIONES

Luego de todo lo expuesto es natural preguntarse ¿Qué utilidad práctica tiene este conocimiento, más allá de la mera especulación teórica?. Por esta razón es importante darle a los conocimientos una cierta proyección que permita tomar conciencia de su real importancia.

Se ha dicho en un momento que es sorprendente la similitud o parentesco que existe entre los fenómenos inflamatorios y los que rigen la coagulación sanguínea. Este significativo hecho ha orientado los actuales estudios e investigaciones en el sentido de determinar hasta qué punto las modificaciones de un sistema pueden provocar variaciones sobre el otro. Las fronteras biológicas entre un terreno y otro cada día se esfuman más. Un ejemplo elocuente en tal sentido es la profunda relación existente entre los fenómenos inmunológicos y los fenómenos inflamatorios. Baste citar al Complemento y al rol desempeñado por la histamina, sustancia de capital importancia en el ámbito de la Inmunopatología.

Por último, es importante recordar una de las afirmaciones hechas al principio del presente trabajo en relación con la peligrosidad potencial representada por la inflamación en ciertas circunstancias. Es fácil presuponer que en ciertas condiciones hay que inhibir este proceso y para inhibirlo es necesario conocer lo mejor posible qué es lo

que hay que inhibir. De esta manera se observa que dentro del ámbito de la Farmacología existen drogas que tienen la capacidad de abortar los procesos inflamatorios, es decir, las drogas antiinflamatorias. Dentro de este tipo de drogas adquieren singular importancia los corticosteroides, consideradas las drogas antiinflamatorias por antonomasia. Por otra parte es interesante mencionar que en base al conocimiento de los mediadores químicos de la inflamación se iniciaron muchos estudios tendientes a la valoración clínico-terapéutica de sustancias que tuviesen la capacidad de antagonizar, de alguna manera, a las sustancias inflamógenas. Hoy en día se sabe que los glucocorticoides ejercen su acción antiinflamatoria por interferencia en la síntesis de PGs. En efecto, dichas drogas tienen la capacidad de estabilizar la membrana lisosómica de las células cebadas o mastocitos, impidiendo de esta manera la liberación de fosfolipasa intracelular y por ende se impide la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana celular a partir de la cual comienza el proceso de biosíntesis de PGs.

Otro ejemplo elocuente de la importancia del conocimiento de los mediadores químicos analizados, se halla representado por el mecanismo de acción del Ácido acetilsalicílico, es decir, de la Aspirina común. Esta droga, utilizada desde hace muchos años, ha demos-

trado poseer capacidad de inhibición de síntesis de PGs, aunque la interferencia se produce en un punto distinto al de los corticoides. En efecto, la aspirina inhibe las ciclooxigenasas, enzimas de singular importancia para la formación de endoperóxidos a partir de los ácidos grasos liberados por la acción hidrolítica de la fosfolipasa.

Es bien conocido el mecanismo de acción de los antihistamínicos a través de un antagonismo competitivo con la histamina. Se sabe inclusive que estas drogas tie-

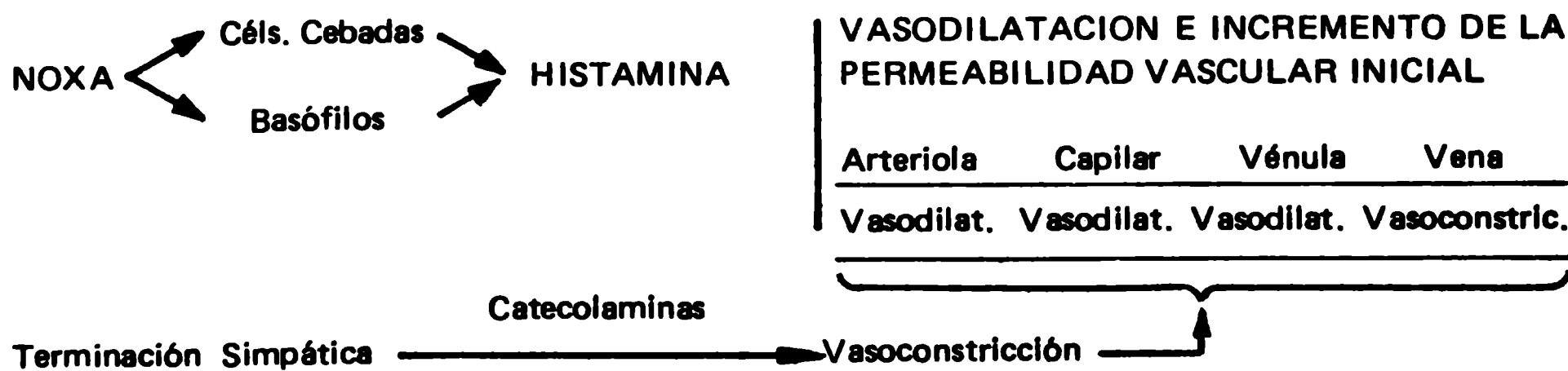
nen cierta capacidad de inhibición sobre la bradiquinina y, en consecuencia, incidirán negativamente sobre los fenómenos tardíos de incremento de la permeabilidad vascular.

Por último, hoy en día se está investigando con gran intensidad a un grupo de fármacos que tienen la capacidad de antagonizar a los factores del Complemento, y que por ello se denominan sustancias "anticomplementarias" o "factores anticomplemento".

ESQUEMATIZACION SECUENCIAL DEL PROCESO INFLAMATORIO

I Al producirse la injuria inicial las células cebadas y los basófilos de la sangre se degranulan con liberación, entre otros elementos, de HISTAMINA y como consecuencia se produce VASODILATACION LOCAL de los pequeños vasos, principalmente de capilares y vénulas. Simultáneamente se produce el primer incremento de la permeabilidad vascular. Como las venas sufren vaso-

constricción se produce un ESTASIS sanguíneo de gran importancia puesto que posibilita la concentración de elementos de defensa en el sitio de la injuria. Al mismo tiempo las terminaciones simpáticas locales liberan catecolaminas vasopresoras que en primera instancia tienden a contrarrestar el efecto dilatador histamínico.

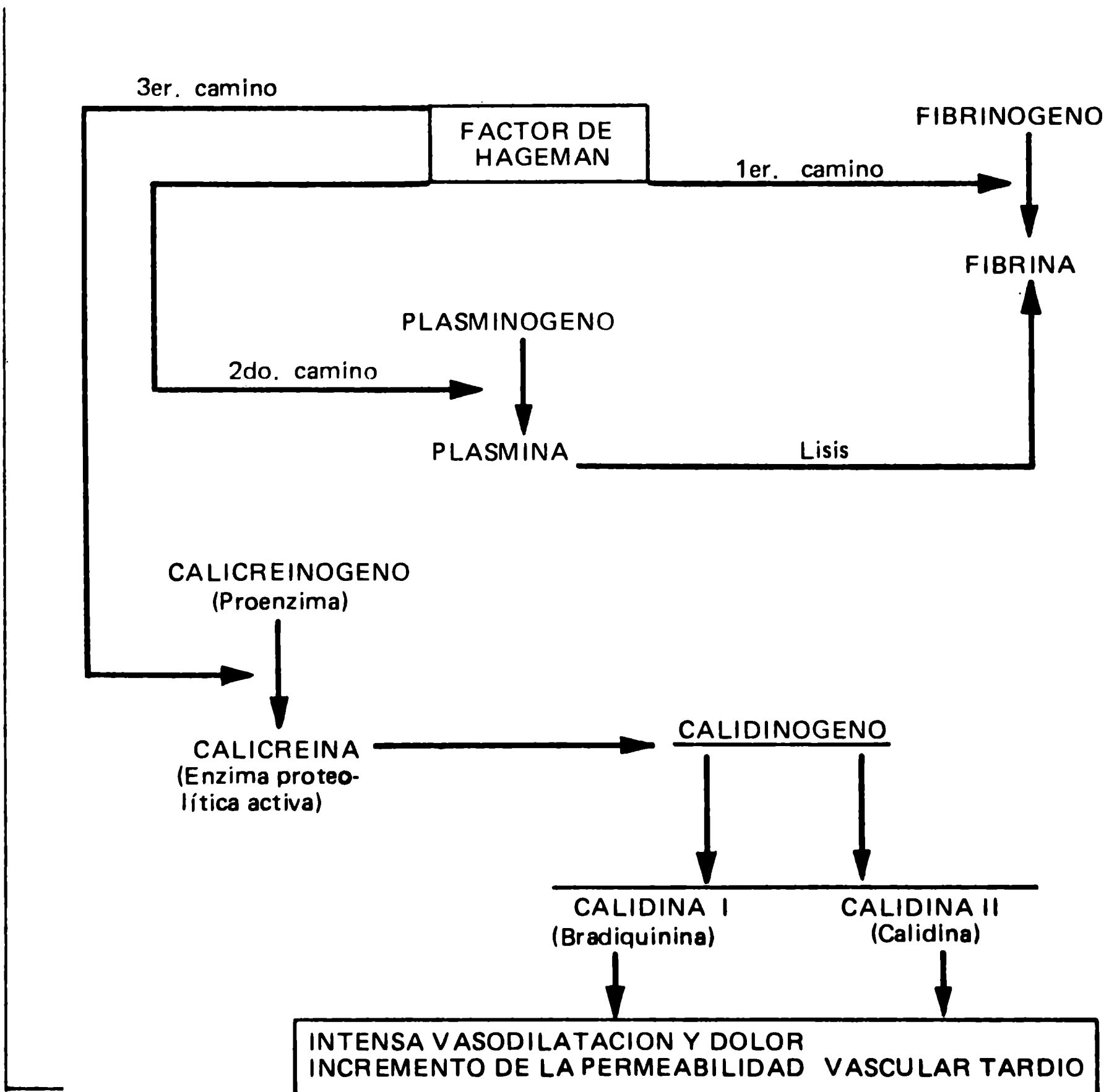


II El escape de componentes sanguíneos al espacio intersticial permite que los mismos se pongan en contacto con superficies extrañas (tejido intersticial, bacterias, etc.) lo cual va a determinar la activación del FACTOR DE HAGEMAN. Este Factor activado tiene por lo menos 3 caminos a seguir:

- 1) Reacción en cascada que culmina con la formación de coágulos de fibrina.
- 2) Activación del Sistema Fibrinolítico por pasaje de plasminógeno a plasmina. La finalidad esencial de

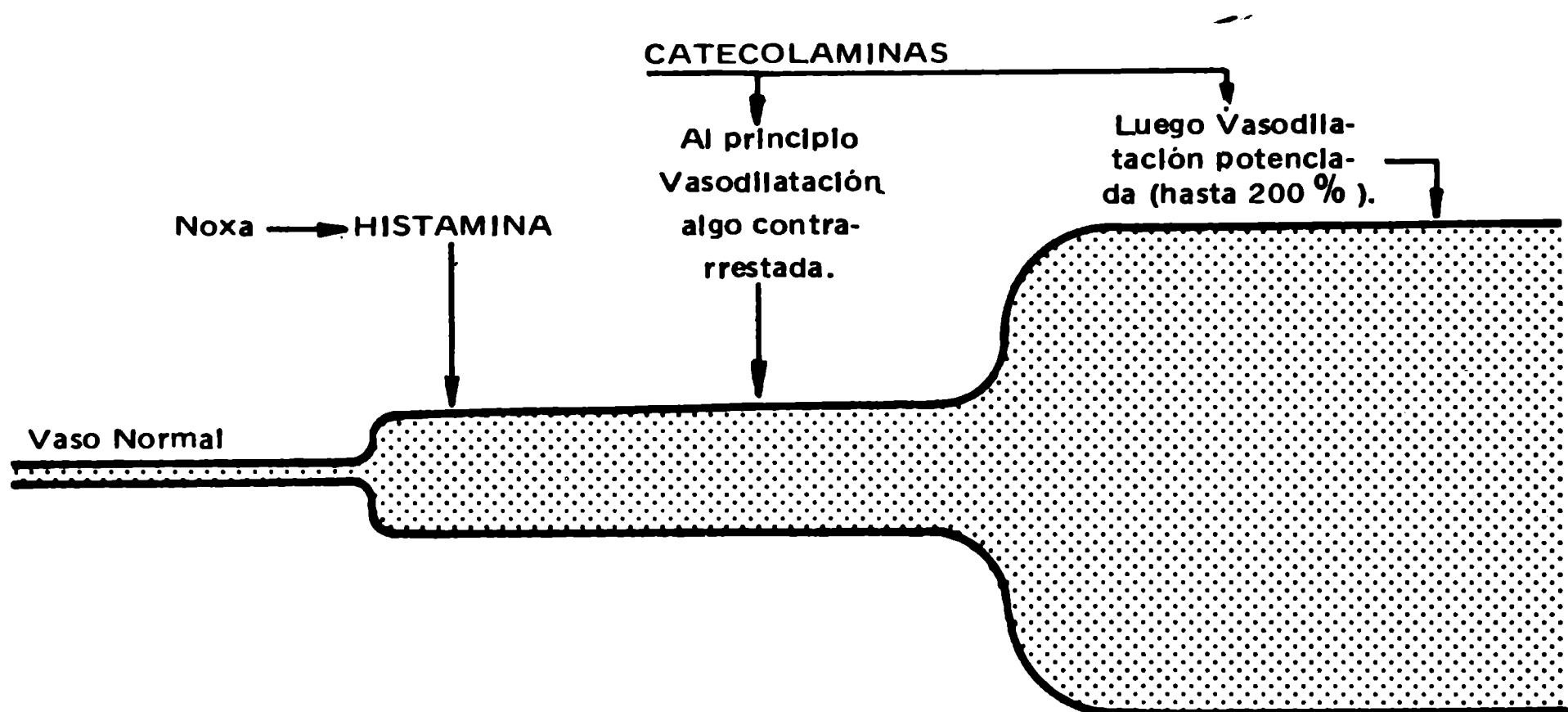
este fenómeno es la de disolver, en mayor o menor medida y según la naturaleza de la inflamación, los coágulos formados que están formando una barrera para la migración celular a partir del lecho vascular. Esto implica que el Factor de Hageman ejerce una especie de acción autolimitadora en relación con la formación de los coágulos de fibrina.

- 3) Activación del Sistema generador de cininas, tal como se esquematiza a continuación:



III Simultáneamente con el fenómeno anterior, ciertas catecolaminas, en un principio participantes negativos por su acción vasopresora, determinan una potenciación de la acción histamínica del orden del

200 % , quizás por biotransformaciones que confieren a las mismas un aumento de los efectos Beta (vasodilatadores) y por ende, acción sinérgica con la histamina.

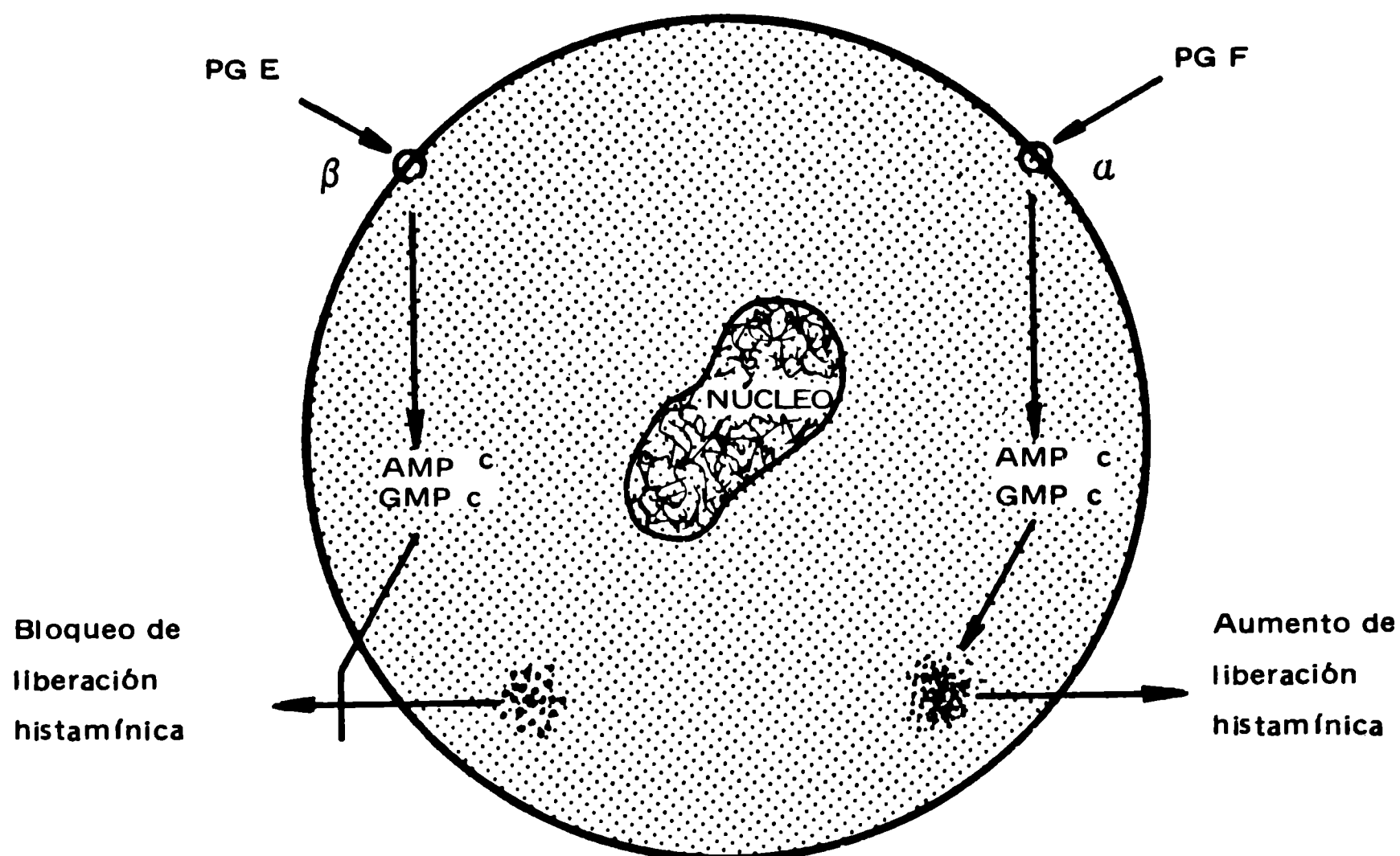


IV Promediando el fenómeno inflamatorio se produce en la zona la liberación de enzimas lisosómicas entre las cuales se halla la Fosfolipasa, a partir de la cual se van a generar las diversas Prostaglandinas. Las más importantes son las Pg E y las Pg F. Estas Pgs van a ejercer influencia humoral sobre las células liberadoras de histamina tal como se explica a continuación.

Las Pg E tienen afinidad por los receptores Alfa-adrenérgicos y toda estimulación de los mismos conduce a un aumento relativo de la concentración de AMP cíclico. Todo aumento de AMP cíclico, a su vez, tiene como consecuencia el bloqueo del lisosoma de la célula cebada para

liberar histamina. De esta manera, las Pg E tienden a bloquear la liberación histamínica pudiendo considerarse este efecto como antiinflamatorio. Por otra parte las Pg E tienen efectos proinflamatorios, representados por su capacidad intrínseca de inducir vasodilatación y por su efecto quimiotáctico positivo sobre los PMNs neutrófilos.

Las Pg F, por el contrario, estimulan los receptores Beta-adrenérgicos y esto conduce a un aumento relativo del GMP cíclico (con disminución proporcional del AMP c). La consecuencia inmediata es un estímulo a la liberación histamínica (Acción proinflamatoria de las Pg F).



V A partir de la propia noxa o bien de los productos de interacción orgánica, se producen sustancias quimiotácticas que determinarán la migración unidireccional de las células móviles de la inflamación. El

influjo quimiotáctico puede producirse inclusive de célula a célula (por ej. de neutrófilo a macrófago). Los PMNs son los primeros en llegar a la zona injuriada, seguidos de los mononucleares.

BIBLIOGRAFIA

1. AGARWAL, D. S., Brit. J. Exptl. Pathol., 48: 468-482; 1967.
2. BELLANTI, J. A. and DAYTON, D. H., *The Phagocytic Cell in Host Resistance*. Raven Press. New York; 1975.
3. BELLEAU, B., Pharmacol. Rev., 18: 131; 1966
4. BHATT, K. G., SANYAL, R. K., J. Pharm. Pharmacol. 15: 78-79; 1963.
5. BHATT, K. G., SANYAL, R. K., J. Pharm. Pharmacol. 16: 385-393; 1964.
6. BLATTBERG, B., LEVY, M. N., Am. J. Physiol. 210: 569-572; 1966.
7. BOREL, J. R., KELLER, H. U., SORKIN, E. Intern. Arch. Allergy Applied Immunology, 35: 194-205; 1969.
8. BOREL, J. F. Int. Arch. Allergy, 39: 247-271; 1970.
9. BOYDEN, S. J. Exptl. Med. 115: 453-466; 1962.
10. BRADE, V. Zbl. Bakt. Hyg, I Abt. Orig. 247: 259-275; 1980.
11. BUCKLEY, I. K. Exptl. Mol. Pathol. 2: 402-417; 1963.
12. BUDD, G. C., DARZYNKIEWICZ, Z., BARNARD, E. A. Nature, 213: 1202-1203; 1967.
13. BURCKHARDT, D. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 20: 135-147; 1962.
14. CLIFF, W. J. J. Exptl. Med., 124: 543; 1966.
15. COLMAN, R. W. Clin. Pharmacol. and Therap., 6: 598; 1965.
16. CORNELLY, H. P. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 122: 831-835; 1966.
17. COTRAN, R. S., MAJNO, G. Am. Journal Pathol. 45: 261-281; 1964.
18. COTRAN, R. S., GATTUTA, M. L., MAJNO, G. Am. J. Pathol., 47: 1045-1077; 1965.
19. CHAKRAVARTY, N. Acta Physiol. Scand., 72: 425-432; 1968.
20. EDERY, H., LEWIS, G. P. J. Physiol. London, 169: 568-583; 1963.
21. ENGELHARDT, A., HOEFKE, W., WICK, H. Arzneimittel - Forsch, 11: 521; 1961.
22. ERSPAMER, V. XXI Congr. Internac. de Cs. Fisiológicas. Simposios y Conferencias. Buenos Aires, 216; 1959.
23. FEARON, D. T., AUSTEN, K. F. J. Exptl. Med., 146: 22-23; 1977.
24. FRUTON, J. S., SIMMONS, S. Bioquímica Gral. 2da. Ed. Trad. Castell. Ediciones Omega, S. A. Barcelona, 1961.
25. GEMSA, D., SEITZ, M., KRAMER, W., TILL, G., RESCH, K. J. Immunol., 120: 1187-1194; 1978.
26. GEWURZ, H., PAGE, A. R., PICKERING, R. J., GOOD, R. A. Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol., 32: 64-90; 1967.
27. GÖTZE, O., MÜLLER - EBERHARD, H. J. Adv. Immunol., 24: 1-35; 1976.
28. GOZZY, B., KATO, L. Dermatológica, 133: 216-224; 1966.
29. GOZZY, B., KATO, L. Nature, 212: 1049-1050; 1966.
30. GOZZY, B., KATO, L. Intern. Arch. Allergy. Appl. Immunol., 30: 553-560; 1966.
31. GREAVES, M., SHUSTER, S. J. Physiol. London, 193: 255-267; 1967.
32. HARRIS, H. Physiol. Rev., 34: 529-562; 1954.
33. HARRIS, H. Bacteriol. Rev., 24: 3-15; 1960.

34. HERSH, E.M., BODEY, G.P. *Annual Rev. of Med.*, 21: 105-132; 1970.
35. HURLEY, J.V., SPECTOR, W.G. *J. Pathol. Bacteriol.*, 82: 403-420; 1961.
36. HURLEY, J.V., SPECTOR, W.G. *J. Pathol. Bacteriol.*, 82: 421-429; 1961.
37. KEISALL, M.A., CRABB, E.D. *Lymphocytes and Mast Cells* (The Williams and Wilkins Co., Baltimore, Md. 399 pp.; 1965.
38. KELLER, H.U., SORKIN, E. *Immunology*, 9: 441-447; 1965.
39. KELLER, H.U., SORKIN, E. *Immunology*. 10: 409-416; 1966.
40. KELLER, H.U., SORKIN, E. *Intern. Arch. Allergy. Appl. Immunol.*, 31: 505-517; 1967.
41. KELLER, H.U., SORKIN, E. *Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 35: 279-287; 1971.
42. KOLB, W.P., MÜLLER-EBERHARD, H.J. *J. Exptl. Med.*, 141: 724-735; 1975.
43. LAGUNOFF, D. *Biochem. Pharmacol. Suppl.* 17: 221-227; 1968.
44. LEBLANC, J. *Am. J. Physiol.*, 204: 520-522; 1963.
45. LEIJH, P. C. J., BARSELAAR, M. T. van der, ZWET, T. L. van, DAHA, M. R., FURTH, R. van, *J. Clin. invest*, 63: 772-784; 1979.
46. LEWIS, G.P. *Metabolism. Suppl.*, 13: 1256-1263; 1964.
47. LEWIS, G. P. *Ann.N.Y. Acad. Sci.*, 116:847-854; 1964.
48. LITTER, M. *Estudios Cuantitativos sobre el Equilibrio entre los Trasmisores Químicos Autonómicos y las Células Efectoras. Análisis Estadístico y Curvas Dosis Respuesta de la Acetilcolina, 1-Adrenalina, 1-Noradrenalina e Histamina. Tesis del Profesorado. El Ateneo. Buenos Aires. 1955.*
49. LITTER, M. *Farmacología*, 4ta. Edición. El Ateneo. Buenos Aires; 1972.
50. LITTMAN, B.H, RUDDY, S. J. *Exptl. Med*, 145: 1344-1352; 1977.
51. LOGAN, G., WILHELM, D.L. *Nature*, 198: 968-969; 1963.
52. LOGAN, G., WILHELM, D.L. *Brit. J.Exptl. Pathol.*, 47: 286-299; 1966.
53. LUDANY, G., VAJDA, J, BERTHA, J. *Naturwissenschaften*, 54: 51; 1967.
54. LLOYD, A.G., BLOOM, G.D., BALAZS, E.A. *Biochem.J.*, 103: 76-77; 1967.
55. MELMON, K.L., CLINE, M.J. In *Chemical Biology Of Inflammation*, 271-281 (Forscher, B.K., Ed. Pergamon Press, Oxford, 337 pp.; 1968).
56. MENKIN, V. *Biochemical Mecanism in Inflammation*. 2nd. Ed. Charles C. Thomas Springfield, III; 438 pp.; 1956.
57. MIETKEIWSKY, E., KOSMICKI, B. *Acta. Phisiol. Polon.*, 19: 59; 1968.
58. MÜLLER-HEBERHARD, H. J. *Ann. Rev. Biochem.*, 44: 697-724;
59. MULLER, H.K., SALASOO, I. *Australian J. Exptl. Biol. Med. Sci.*, 46: 165-177; 1968.
60. NIKULIN, A., FERLUGA, J., STERN, P. *Acta Med. Iugoslav*, 16: 182-188; 1962.
61. NORTHOVER, B.J. *J. Pathol. Bacteriol.*, 82: 355-361; 1961.
62. PAGE, A.R., GOOD, R.A. *Am. J. Pathol.*, 34: 645-669; 1958.
63. PATTON, H.D.M. *Pharmacol. Rev.*, 9: 269-328; 1957.
64. PATTON, H.D., en Ruch, T.C., PATTON,H. D., WOODBURY, TOWE, A.L. *Neurofisiología. Trad. Cast. López Libreros. Edi. Buenos Aires. 232; 1965.*
65. PELUS, L.M., STRAUSSE, H.R. *Life Sci.*, 20: 903-914; 1977.
66. POTTER, L.T. *Pharmacol. Rev.*, 18: 439; 1966.

67. PRYDZ, H., ALLISSON, E. C., SCHORLEMMER, H. U. *Nature*, 270: 173-174; 1977.
68. RAMSEIER, H. *Science*, 157: 554-556; 1967.
69. RANADIVE, N. S., COCHRANE, C. G. *J. Exptl. Med.*, 128: 605-622; 1968.
70. REDEI, A., NAGY, S., KARADY, S. *Naturwissenschaften*, 48: 380-381; 1961.
71. ROBBINS, S. *Patología Estructural y Funcional. Interamericana. 1ra. Ed. en Esp.*; 1975.
72. ROCHA, E., SILVA, M., in GADDUN, J. H. *Polypeptides which stimulate plain muscle*. E. and S. Livingstone Ltd. Edinburgh. 45; 1955.
73. ROSENAU, W., MOON, H. D. *J. Natl. Cancer Inst.*, 27: 471-482; 1961.
74. ROSENKILDE, H., En NODINE, J. H. and SIEGLER, P. E. *Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago.* 492; 1964.
75. ROWLEY, D. A. *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 45: 56-67, 1964.
76. SCHNYDER, J., BAGGIOLINI, M. *J. Exptl. Med.*, 148: 435-450; 1978.
77. SEVITT, S. in *Injury, Inflammation and Immunity*, 183-210 (Thomas, L., Uhr, J. W., Grant, L. Eds. Williams and Wilkins, Baltimore, Md. 411 pp.; 1964).
78. SHIN, H. S., SNYDERMAN, R., FRIEDMAN, E., MELLORS, A., MAYER, M. M. *Science*, 162: 361-363; 1968.
79. SPECTOR, W. G. *Pharmacol. Rev.*, 10: 475-505; 1958.
80. SPECTOR, W. G., WILLOUGHBY, D. A. *Bacterid. Rev.*, 27: 117-154; 1963.
81. SPECTOR, W. G., WILLOUGHBY, D. A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 116: 839-846; 1964.
82. SPECTOR, W. G., WILLOUGHBY, D. A. *J. Pathol. Bacteriol.*, 87: 341-346; 1964.
83. SPECTOR, W. G., LYKKE, A. W. J. *J. Pathol. Bacteriol.*, 92: 163-178; 1966.
84. SPECTOR, W. G., LYKKE, A. W. J., WILLOUGHBY, D. A. *J. Pathol. Bacteriol.*, 93: 101-108, 1967.
85. STEELE, R. H., WILHELM, D. L. *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 48: 592-607; 1967.
86. STERN, P., NIKULIN, A., FERLUGA, J. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 140: 528-538; 1962.
87. STONE, O. J., WILLIS, C. J. *Texas Rept. Biol. Med.*, 25: 601-606; 1967.
88. STOSSEL, T. P. *Semin. Hematol.*, 12: 83-116; 1975.
89. SUTHERLAND, E. W., ROBINSON, G. A. *Pharmacol. Rev.*, 18: 145; 1966.
90. TASAKI, I. *Kumamoto Med. J.*, 21: 1-12; 1968.
91. TAVSSIG, M. J. *Process in Pathologie. Blacknell (Oxford); Scientific Publishers;* 1979.
92. TAYLOR - ROBINSON, D., SCHORLEMMER, H. U., FURR, P. M., ALLISON, A. C. *Immunology*, 31: 781-788; 1976.
93. TIZAR, I. R. *Inmunología Veterinaria. Ed. Interamericana. Méjico.* 1979.
94. VASSALLI, J. D., REICH, E. J. *J. Exptl. Med.*, 145: 429-437; 1977.
95. WARD, P. A., COCHRANE, C. G., MULLER - EBERHARDT, H. J. *J. Exptl. Med.* 122: 327-346; 1965.
96. WARD, P. A., COCHRANE, C. G., MULLER - EBERHARTT, H. J. *Immunology*, 11: 141-153; 1966.
97. WARD, P. A. *J. Exptl. Med.*, 128: 1201-1221; 1968.

98. WARD, P. A., LEPOW, I. H., NEWMAN, L. J. *Am. J. Pathol.*, 52: 725-736; 1968.
99. WARD, P. A. *Am. Pathol.*, 54: 121-128; 1969.
100. WARD, P. A., REMOLD, H. G., DAVID, J. R. *Science*, 163: 1079-1081; 1969.
101. WILHELM, D. L. *Pharmacol. Rev.*, 14: 251-280; 1962.
102. WILLOUGHBY, D. A. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 60: 775-778; 1967.
103. WOODS, S. Jr. *Am. J. Pathol.*, 52: 62; 1968.
104. WURTMAN, R. J. *Catecholamines*. Little, Brown and Co. Boston; 1966.
105. ZWEIFACH, B. W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 116: 831-838; 1964.