

Inflamación: Desde una perspectiva celular y molecular

Inflammation: From a cellular and molecular perspective

Erika González-Domínguez^{1*}

Fecha de recepción: 7 de diciembre de 2021

Fecha de aceptación: 28 de febrero de 2022

1 Doctora de la Escuela Superior de Huejutla de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Calle Acceso Principal al Corredor Industrial s/n, Colonia Parque Poblamiento, C.P. 43000, Huejutla de Reyes Hidalgo, México. ORCID: 0000-0001-7404-0038 · *Autora de correspondencia: erika_gonzalez@uaeh.edu.mx

Resumen

La inflamación es el común denominador de todas las enfermedades, la excepción es el embarazo normal porque no es una patología. El concepto de inflamación asociado solo al sistema inmunológico se ha visto complementado por la interacción con células y sus moléculas secretadas que forman parte de la coagulación y la regeneración tisular, formando una compleja red de respuestas cruzadas. La respuesta inflamatoria debe ser limitada, no solo es el dejar de producir mediadores proinflamatorios, también es la liberación de moléculas antiinflamatorias. Un proceso inflamatorio sin resolver está involucrado en las primeras etapas del desarrollo de una enfermedad. Este extraordinario y bien regulado mecanismo de funciones celulares se describe de forma sencilla en cada uno de los tipos de inflamación definidos al momento, la plétora de elementos celulares y moleculares que participan, cómo se relacionan y comunican entre ellos, también mencionamos algunos mediadores inflamatorios que se miden en el laboratorio.

Palabras clave: Proceso inflamatorio, células inmunológicas, reparación tisular.

Abstract

Inflammation is a common factor in all pathologies, except normal pregnancy which is not a disease. The inflammation concept associated to immune system has been complemented by cells and inner secreted molecules interaction as coagulation and tissue regeneration process, a complex cross-talk is integrated. Inflammatory response must be limited, it is not only as proinflammatory mediators' production stops and disappears, anti-inflammatory molecules release is involved too. Unresolved inflammatory process participates in early steps of disorders development. This extraordinary and strictly regulated cellular mechanism is described in an easy manner, the inflammatory types known at the moment, various cells and molecules implicated, how their communication and interactions occur, as well as inflammatory mediators' measurement by laboratory.

Keywords: Inflammatory response, immune cells, tissue repair.

ABREVIATURAS

COX	Ciclooxigenasa.
ERO	Especies reactivas de oxígeno.
IL	Interleucina.
VEGF	Factor de crecimiento de endotelio vascular.
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos.
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
IGF	Factor de crecimiento tipo insulina.
TGF	Factor de crecimiento transformante.
TNF	Factor de necrosis tumoral.
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos.
DAMP	Patrones moleculares asociados a daño.
PCR	Proteína C reactiva.

INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta, reacción o proceso inespecífico y complejo que forma parte del sistema inmune innato, este mecanismo de defensa se desencadena independientemente del tipo de agresor (infeccioso o no infeccioso) o herida. Al inicio es una respuesta con especificidad limitada, no tiene memoria, ocurre en el tejido mesenquimatoso vascularizado y el objetivo de esta respuesta es favorecer el reclutamiento de leucocitos al sitio lesionado.

En otras palabras, puede ocurrir en cualquier parte de nuestro cuerpo, por diferentes causas, al carecer de memoria se presentará una y otra vez que esté presente el activador, el cual es de naturaleza diversa. El proceso no debe ser permanente, debe limitarse.

Los activadores, capaces de desencadenar el proceso inflamatorio, son una plétora de sustancias como los agentes físicos, sustancias químicas, patógenos, partículas inertes y moléculas endógenas, aquellas propias del individuo (Hannoodde & Nasuruddin, 2021), como se detalla en el cuadro 1 (Hannoodde & Nasuruddin, 2021; López-Bago, González-Reyes, Ruíz-Santana & Rivera-Jiménez, 2018).

Cuadro 1. Inductores del proceso inflamatorio

Origen	Tipos	Subtipos	Ejemplos
Exógenos	Infecciosos	Bacterias	Moléculas, PAMPs, Exotoxinas
		Virus	
		Parásitos	
		Hongos	
	No infecciosos	Alergenos	Polvo, alimentos, pasto, polen
		Agresores físicos	Frío, calor, presión, radiación (solar, iónica, infrarroja, rayos X)
		Compuestos tóxicos	
		Sustancias químicas	Irritantes
		Partículas inertes	Asbesto
		Manipulación quirúrgica	
Endógenos	No infecciosos	Metabolitos	Glucosa, ácidos grasos, toxinas, alcohol
		Proteínas modificadas	
		Alteraciones genéticas	
		Proceso inmunológico previo	
		Moléculas secretadas por células dañadas o fisiológicamente excitadas	

El proceso inflamatorio consta de 5 signos, aunque se conoce como la tétrada de la inflamación o los 4 signos cardinales de la inflamación, la razón, es porque el médico romano Aulus Cornelius Celsus en el siglo 1 a. C. (antes de cristo) describió 4 signos: color, calor, dolor, tumor y muchos siglos después, en el siglo XIX Rudolph Virchow, describió el quinto signo, que es la perturbación de la función (Arias, 2005; López-Bago, *et al.*, 2018). En la figura 1, (Arias, 2005; León-Regal *et al.*, 2015), se muestran algunos sucesos cronológicos, derivados de investigaciones científicas, que anteceden al conocimiento actual del proceso inflamatorio.

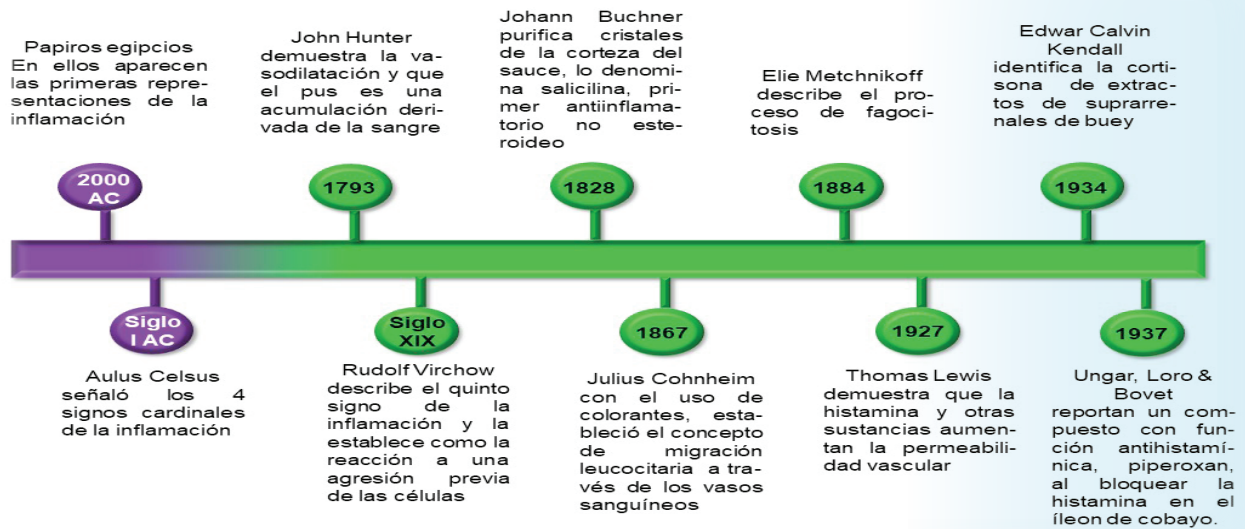


Figura 1. Línea del tiempo. Las investigaciones científicas y los descubrimientos relevantes que permitieron el conocimiento que tenemos hoy en día sobre la respuesta inflamatoria. Con base en Arias (2005).

Los cinco signos o síntomas son: el *color*, el enrojecimiento o rubor del área afectado, consecuencia del aumento del aporte sanguíneo como respuesta de la vasodilatación; el *calor*, al tacto de la zona dañada, es el incremento del metabolismo y el flujo de plasma y células en el área; el *endurecimiento o tumor* del sitio lesionado, esto es por la acumulación de líquido (plasma, contiene proteínas) en el sitio afectado como consecuencia de la vasodilatación, otra función es diluir las toxinas que pudiera haber en la zona dañada y participar en la inmovilización del sitio debido a la restricción mecánica y al dolor que transmite; *el dolor*, es la manifestación producto de la estimulación de terminales nerviosas que están en la zona lesionada, en parte por la liberación de histamina, los impulsos se transmiten por los nervios somáticos o el sistema nervioso autónomo; y la *perturbación de la función* que es la impotencia de realizarla, es un mecanismo de protección que al inmovilizar la zona afectada reduce y previene más daño (León-Regal *et al.*, 2015). Recordar que esto sucede en zonas externas o visibles, así como en las internas.

TIPOS DE INFLAMACIÓN

La clasificación de la respuesta inflamatoria, más utilizada, es por el tiempo de evolución, también se clasifica por el tipo de células que participan. Otra clasificación básicamente incluye la fase de transición entre la inflamación aguda y

crónica, la cual se nombra subaguda y es la etapa en la que se regenera y repara el tejido dañado, normalmente va del día 2 a las 6 semanas (Hannoodee & Nasuruddin, 2021), el tiempo depende de la severidad de la lesión, como se resume en el cuadro 2 (Hannoodee & Nasuruddin, 2021; León-Pedroza *et al.*, 2015).

Cuadro 2. Algunas características de los tipos de inflamación.

EVOLUCIÓN		CÉLULAS	INICIO	DURACIÓN	MOLÉCULAS	INFILTRADO CELULAR	ACTIVADORES
Aguda	Aguda	Neuronas	Inmediata	Días a semanas	Neurotransmisores		PAMP y DAMP
		Endócrinas			Hormonas		
		Inmunológicas			Citocinas. TNF, IL1b, IL-6, ERO	Neutrófilos, eosinófilos, linfocitos NK, macrófagos, monocitos	
	Subaguda		Subsecuente a la fase inmediata	2 a 6 semanas			
Crónica	Crónica	Inmunológicas	Tardía	Semanas a meses	TNF, IL1b, IL-6,	Macrófagos, monocitos, linfocitos T, neutrófilos	PAMP y DAMP
Sistémica crónica de bajo grado		Neuronas, endócrinas e inmunológicas	Progresiva lenta	Meses a años	TNF, IL-6, PCR alta sensibilidad		DAMP metabólicos
Envejecimiento		Neuronas, endócrinas e inmunológicas	Progresiva lenta	Años a décadas	TNF, IL-6, PCR alta sensibilidad		DAMP metabólicos

Así, por el tiempo de evolución, tenemos la inflamación aguda, la crónica, la sistémica crónica de bajo grado y la del envejecimiento, como se representan en la figura 2, idea tomada de Feehan & Gilroy (2019).

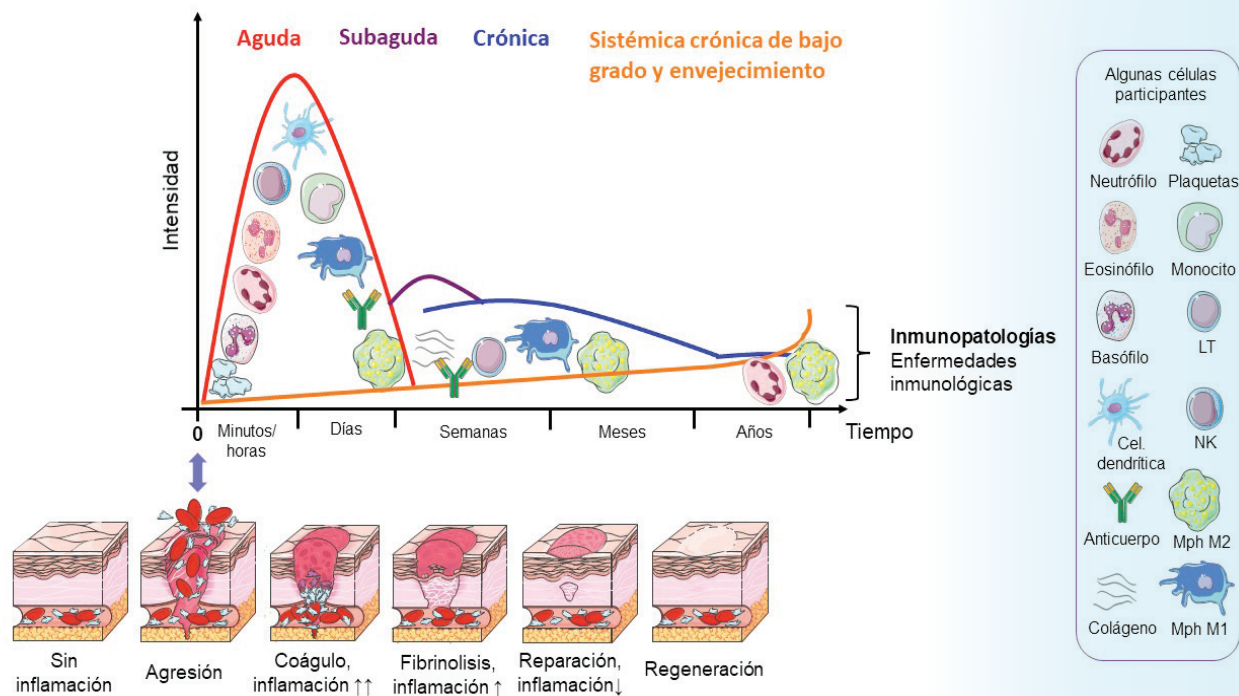


Figura 2. Esquema de la evolución de los tipos de inflamación. Imágenes tomadas de SMArt® en agosto 2021. Mph, macrófago.

La inflamación aguda es desde el momento en que se presenta la lesión, hablamos de inmediatez, hasta unos días. Mientras que la inflamación crónica ocurre de días a semanas del evento. La inflamación sistémica crónica de bajo grado también es nombrada inflamación metabólica o meta-inflamación, debido a su cercana relación con el desarrollo de disfunciones metabólicas y cardíacas en pacientes obesos, su progreso es de meses a años (León-Pedroza *et al.*, 2015). La inflamación del envejecimiento es la que se presenta en la etapa post-reproductiva la cual aumenta con la edad, su duración es de años a décadas, es crónica, estéril, de bajo grado y contribuye a las enfermedades que se presentan en los ancianos (Franceschi, Garagnani, Parini, Giuliani & Santoro, 2018).

El proceso inflamatorio es benéfico ante un ataque de cualquier agente causal, una vez que traspase las barreras primarias de defensa, la piel y las mucosas, aunque, para mayor complicación, debemos considerar que dentro de los inductores pueden ser moléculas propias del organismo, dando paso a la respuesta inflamatoria en zonas que no vemos y que pudieran no presentar los 5 signos característicos,

como obesidad, aterosclerosis, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia, entre otras. Lo que debemos tener claro es que debe limitarse la respuesta, esto sucede al eliminar al agente causal y reparar el tejido lesionado, lo que sería la etapa final de la inflamación aguda. Si esto no sucediera, se perpetúa el proceso inflamatorio y entraríamos en la fase crónica que puede conducir a un estado de inmunopatología (Feehan & Gilroy, 2019), como lo podemos visualizar en la figura 2 (Feehan & Gilroy, 2019).

La inflamación que no se resuelve podría llevar al desarrollo de enfermedades autoinmunes, que son aquellas en las que el cuerpo ataca a sus propias células por medio de anticuerpos, esto se desarrolla por el mimetismo molecular entre uno propio y el de un patógeno, generando una reacción cruzada, o en un ambiente inflamatorio donde las células del tejido afectado pueden exponer moléculas que estaban ocultas de manera natural o por modificación, lo que genera una respuesta contra ellas (Jaude & González 2012).

ELEMENTOS DE LA INFLAMACIÓN

Ante la agresión, de cualquier tipo y parte de nuestro cuerpo, se desencadenará la respuesta inflamatoria. Las células del cuerpo liberan moléculas que actúan de forma autócrina (para sí mismas), parácrina (a células vecinas) o endócrina (a células distantes), así una célula puede alertar y prevenir a las células vecinas de un daño o invasión por parte de un microorganismo, activar a otras células induciendo la expresión o secreción de moléculas o llamar a otras células (quimiotaxis) por medio de proteínas atrayentes, las quimiocinas. El sistema inmune es el encargado de la defensa del organismo, las células del sistema inmune innato son leucocitos o glóbulos blancos, un grupo heterogéneo de células, tanto por su morfología (mononucleares y polimorfonucleares) como por su función. Los *neutrófilos*, *eosinófilos* y *basófilos* son células polimorfonucleares granulares que circulan en la sangre, también los *mastocitos* poseen gránulos, los cuales radican en los tejidos. Los *monocitos*, *linfocitos NK* (Natural Killer o asesinos naturales) son leucocitos mononucleares que se localizan en la sangre, mientras los *macrófagos* y *células dendríticas* en los tejidos. Los *linfocitos B* y *T* (CD4+ ayudadores -Th- o reguladores -Treg- y CD8+ citotóxicos -Tc-) también son glóbulos blancos mononucleares que se clasifican como células del sistema inmune adaptativo o especializado, los primeros en su etapa más madura producen anticuerpos,

mientras que los linfocitos T son considerados como los orquestadores de la respuesta inmune.

Todas las células mencionadas están equipadas con diferentes familias de receptores que les permite reconocer microorganismos y células lesionadas, así las moléculas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) como los receptores tipo toll (TLRs), los tipo NOD (NLRs), receptores de lectina tipo C (CLRs), los tipo RIG-I (RLRs) y otros que también reconocen patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) de nuestras células como receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE), los denominados *triggering receptors expressed on myeloid cells* (TREM), varios receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) y algunos canales iónicos (Gong, Liu, Jiang & Zhou, 2020).

Otros elementos importantes de la respuesta inflamatoria son dos grupos de proteínas que son sintetizadas por los hepatocitos, uno es *el complemento* y el otro conjunto son las *proteínas de fase aguda*. El complemento, conjunto de proteínas zimógenas, al activarse desencadena una cascada enzimática proteolítica (C1 a C9, B), es decir, una molécula activa a otra, permitiendo que se libere un fragmento de esa molécula, y, a su vez, ésta última activa a la siguiente molécula, hasta formar el complejo de ataque a la membrana que producirá un poro en la membrana de la célula sobre la que se active, de esta forma se producen huecos en la célula y esta muere.

El complemento se activa por inmunocomplejos (unión antígeno-anticuerpo) y por las características de la membrana celular (carbohidratos asociados a proteínas serinas) de algunos patógenos o células propias. Si bien, se mantiene activo el complemento a bajos niveles y por alguna razón se activa sobre una célula propia sana y ésta no inhibe la cascada de activación, la célula será dañada (Padrón-González, 2018). Lo mismo sucede con el contenido de los granulocitos, los cuales liberan sus gránulos, pero no es posible que “caigan” exclusivamente sobre el patógeno, por lo tanto, las células sanas circundantes del tejido también son lesionadas, de ahí el término “testigo silencioso”. Dos de los fragmentos de las proteínas del complemento (C3a, C5a) son quimiotácticos también (Lo & Woodruff, 2020).

Las proteínas de fase aguda son sintetizadas por estímulo de algunas citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1, TNF, IFN γ), el objetivo es controlar la inflamación, la coagulación en

caso de heridas y la reparación del tejido. Algunas de las proteínas de fase aguda que aumentan su síntesis son los factores del complemento, la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, ferritina, haptoglobina, hepcidina, factores de coagulación; mientras que la albúmina, transferrina, proteína transportadora de retinol y la antitrombina entre otras disminuyen su producción, con el fin de inhibir el acceso de las bacterias al hierro inhibiendo su crecimiento y favorecen o desactivan la cascada de coagulación (Gulhar, Ashraf & Jialal, 2021).

Las plaquetas son células anucleadas, participan en la hemostasia primaria interactuando con las células endoteliales vasculares y recientemente se les ha descubierto una función inmunológica. Secretan diversas moléculas como factores quimiotácticos, citocinas que activan el proceso inflamatorio. Mientras que los factores de la coagulación participan en la hemostasia secundaria, la mayoría son zimógenos, se activan en cascada, similar al complemento, como punto final es la formación de fibrina, la cual reforzará el tapón plaquetario y formando un coágulo definitivo. Para ello hay un balance entre proteínas coagulantes y anticoagulantes.

También hay células y proteínas que sin ser parte del sistema inmune actúan durante el proceso inflamatorio, estos son los fibroblastos, las células endoteliales y la matriz extracelular que son parte del proceso de regeneración tisular, el cual implica la formación del granuloma, la re-epitelialización, formación de vasos sanguíneos, la formación de la cicatriz y el remodelado tisular, el cual coincide en espacio y tiempo con la respuesta inflamatoria (Reinke & Sorg, 2012).

De esta forma, células inmunológicas, células hemáticas y células del tejido participan en la bien orquestada, regulada y esencial respuesta inflamatoria.

INFLAMACIÓN AGUDA

Ahora describiremos la respuesta inflamatoria aguda. Normalmente la zona dañada se encuentra localizada, por lo que no es sistémica. Si hubo ruptura de capilares, la primera acción es el formar un tapón para restablecer la barrera, evitar que se fuguen líquidos, células (la sangre y la linfa) y que penetren patógenos. En esta etapa, primero transcurren de 5 a 10 minutos de vasoconstricción, en la cual hay mayor cercanía entre las células, se reduce la pérdida sanguínea, la perfusión local está disminuida y como consecuencia

existe pérdida de oxigenación, incremento de la glucólisis y el pH cambia, la cascada de coagulación se pone en marcha, por un lado, las células tisulares dañadas liberan factores y exponen el factor tisular; por el otro, las fibras de colágeno de la matriz extracelular expuesta favorecen la activación de las plaquetas, seguido de agregación por medio de las glucoproteínas IIb/IIIa formando un primer tapón y posterior adhesión de las plaquetas a través de las glucoproteínas Ib/IX/V, este receptor al unirse al Factor de von Willebrand forman un trombo firme. Los neutrófilos y los monocitos sanguíneos interaccionan con las plaquetas en el coágulo y se forma un trombo estable con la formación de la malla de fibrina. Las plaquetas también liberan factores quimiotácticos, así como las células endoteliales secretan quimiocinas (IL-8/CXCL8), expresan selectinas (E-selectina, P-selectina) e integrinas (V-CAM, I-CAM) que permiten a los glóbulos blancos adherirse para poder salir del vaso sanguíneo y migren al tejido. Seguido de la vasoconstricción ocurre la vasodilatación, la cual favorece el flujo de células.

Lo anterior, visto más desde el lado del vaso sanguíneo, ahora el mismo escenario percibido del lado del tejido dañado. Las células endoteliales relajarán las uniones estrechas que hay entre ellas para favorecer la diapédesis de los leucocitos y los componentes del plasma (fluidos, proteínas y electrolitos). Los primeros en llegar al sitio son los neutrófilos, por su abundancia en el compartimento sanguíneo, los cuales expresan en su membrana plasmática el receptor de IL-8, CD15, CD62L, CD11a/CD18, entre otras moléculas más que le permiten acercarse, rodar y adherirse a las células endoteliales del sitio afectado, posteriormente lo harán los monocitos que madurarán a macrófagos, los eosinófilos, los basófilos y los linfocitos NK y T. En este punto, ya tenemos la tétrada de la inflamación, color por la vasodilatación, el calor por la activación metabólica, el edema por consecuencia dolor, aunque la ausencia de la impotencia de la función en casos leves.

En caso de ser una herida expuesta, hay presencia de patógenos, el complemento se activa por las moléculas en la superficie de los microorganismos y por los anticuerpos, en caso de existir una exposición previa, los cuales llegan al sitio por localizarse en el plasma, liberando quimiocinas (C3a y C5a) que favorecen el reclutamiento de más leucocitos al sitio afectado. Las plaquetas se activan y degranulan, liberando el contenido de sus gránulos alfa y por los productos de degradación de las bacterias (Pitchford, Pan & Welch,

2017). Los neutrófilos se reclutan al sitio de la lesión donde están presentes normalmente de 2 a 5 días si no se infecta la herida, donde se limitaría el proceso inflamatorio, con una baja presentación antigénica y participación mayoritaria de macrófagos M2, de tipo antiinflamatorio, secretores de mediadores antiinflamatorios como IL-10, TGFb. El papel de los neutrófilos es muy importante debido a su alta capacidad fagocítica, secreción de proteasas que ayudan a la degradación del tejido necrótico, facilitan su avance a través del tejido y matan a los microorganismos.

Una táctica de los neutrófilos para destruir a los microorganismos es fagocitándolos, debido a que tienen la capacidad de generar un ambiente altamente oxidante por la producción de especies reactivas de oxígeno y la producción de hipoclorito, lo que lleva a una disminución del pH que es tóxico tanto para los patógenos como para la propia célula. Otra estrategia es la liberación de parte de su material genético para formar trampas o redes (NETS) que protegen principalmente de patógenos grandes (Papayannopoulos, 2018).

Al degranularse estas células, el contenido de sus gránulos es, entre otras, proteinasas (proteína 3, elastasa, activador del plasminógeno, catepsina G), eicosanoides y péptidos catiónicos. Además, secretan quimiocinas que favorecen el reclutamiento de otras células, citocinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, IL-8, TNF, VEGF) que amplifican la respuesta inflamatoria y estimulan la reparación adecuada del tejido y, por último, parece que pudieran modificar la subpoblación de macrófagos, favoreciendo el fenotipo proinflamatorio M1.

Por su parte, los mastocitos residentes de los tejidos, liberan sus gránulos que contienen entre tantas sustancias, histamina que favorece la permeabilidad vascular, moléculas derivadas del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos), interleucinas y quimiocinas, las cuales son proinflamatorias y activan a las células del sistema inmune, así como proteasas/metaloproteinasas que le permiten degradar la matriz extracelular (ácido hialurónico, fibras de colágeno, elastina, fibrilina) para poder llegar hasta el punto del daño y para digerir, degradar o inmovilizar a los patógenos (Żelechowska, Agier, Kozłowska & Brzezińska-Błaszczyk, 2018).

Al igual que los mastocitos, los eosinófilos y basófilos secretan histamina y heparina contenida en sus gránulos, citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, proteasas y por ejemplo

la neurotoxina derivada de eosinófilos que le permiten a este tipo de granulocitos inmovilizar a los patógenos, aunque también afecta a las células aledañas, lo que en el caso de asma desencadena el bronco espasmo.

Los monocitos reclutados, por el ambiente tisular, maduran a macrófagos y se polarizarán a macrófagos inflamatorios (M1), productores de mediadores inflamatorios en la primera fase de la inflamación aguda, posteriormente el perfil es tipo antiinflamatorio (M2) que favorece la reparación del tejido (Salvatore, Giada, Alessio & Ciprandi, 2019). Los linfocitos NK eliminarán a las células infectadas, estas células dejan de expresar en su superficie una molécula que se localiza en todas las células somáticas nucleadas del cuerpo, complejo principal de histocompatibilidad o antígeno leucocitario humano I (HLA-I), es la señal que inhibe la activación de las células NK, por lo tanto, al activarse secretan perforinas, granzimas y moléculas inflamatorias como TNF e IFN γ (Bernson *et al.*, 2019).

Como vemos, hay un reclutamiento de células sanguíneas y la producción de citocinas inflamatorias, las cuales llegarán a la médula ósea, a las células progenitoras para inducir una producción mayor de leucocitos debido a la demanda. Además, las proteínas de fase aguda favorecen el secuestro o no disponibilidad de elementos como el hierro que son necesarios para el crecimiento de microorganismos, de esta forma, si el ambiente inflamatorio se prolonga puede generar anemia.

Tres días posteriores al daño, aproximadamente, los macrófagos penetran la zona lesionada, dado que ellos residen en el tejido, mantienen el proceso de fagocitosis de patógenos, así como células muertas o en el proceso regulado de apoptosis que empezaría a favorecer el perfil M2 antiinflamatorio, entre ellos, los neutrófilos que tienen una vida media muy corta de apenas un día, aunque las citocinas proinflamatorias prolongan su vida, restos celulares, presentan epítopes (pedacitos de la partícula fagocitada), liberan citocinas inflamatorias (IL-1b, IL-6, TNF), quimiocinas y factores de crecimiento (TGF β , VEGF, PDGF, FGF básico, entre otros) que conservan el proceso de reparación incólume, algunos de los cuales activan el siguiente paso, la fase proliferativa.

Un poco más tarde, los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos (Tc), linfocitos T CD4⁺ ayudadores (Th) y reguladores (Treg), a diferencia de las células NK, pertenecen al sistema inmune

adaptativo, llegan al sitio lesionado, con la finalidad de seguir orquestando la respuesta inflamatoria.

Al mismo tiempo, se lleva a cabo la presentación antigénica, ya sea en bajo o mayor grado, depende del tipo y dosis del inóculo patogénico. En este caso, las células dendríticas, las cuales son células presentadoras de antígeno profesionales que radican en el tejido, fagocitan al agresor, lo degradan y, a través de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, presentan los epítopes mientras migran al sitio de presentación antigénica más cercano (nódulo linfático), donde activan y estimulan a los linfocitos B mediante la presentación antigénica directa para su proliferación y maduración a célula plasmática productora de anticuerpos mediante el receptor de linfocitos B con el complejo principal de histocompatibilidad, o a través de los linfocitos T CD4+, por medio del receptor de linfocitos T con el complejo principal de histocompatibilidad, o directamente a los linfocitos CD8+, además secretan mediadores inflamatorios y moléculas de coestimulación. Mientras en el tejido lesionado se mantiene la respuesta inflamatoria, los anticuerpos se unen al patógeno, de esta forma lo opsonizan o marcan, podrían neutralizar su efecto y permiten que el complemento se active, por otro lado, una vez opsonizado el patógeno, los fagocitos, principalmente los macrófagos lo engullen fácilmente.

Además, los fibroblastos, aunque no son células inmunológicas, son mesenquimales, se encuentran en el tejido conectivo de los órganos, secretan mediadores inflamatorios, producen matriz extracelular, segregan colágeno, así participan en la cicatrización y estimula la angiogénesis (Shinde & Frangogiannis, 2014).

Una vez que el agresor es eliminado, iniciaría el descenso de la respuesta inflamatoria aguda, lo que implica que las citocinas inflamatorias también disminuyen su concentración, para dar paso a la regeneración del tejido y el retorno de la función normal del mismo. (Askenase & Sansing, 2016). La fase proliferativa comienza, aproximadamente del día 3 al día 10 posteriores a la lesión y cuyo principal objetivo es cubrir la superficie del área dañada, formar el tejido granuloso y restablecer la red vascular. Esto sucede de los bordes de la lesión hacia el centro. Con el reclutamiento de neutrófilos en la etapa temprana y los monocitos en transformación a macrófagos en la etapa tardía, en conjunto con los mastocitos y los macrófagos liberan citocinas proinflamatorias, se pone en marcha la transformación de fibroblastos a miofibroblastos

por acción de TGF- β y, con ello, la síntesis de colágeno, la cual se estimula por factores de crecimiento (FGF-2, IGF-1, TGF- β); también se inicia la angiogénesis y la re-epitelialización, es decir, la proliferación de queratinocitos por factores de crecimiento (VEGF-A, HIF-1 α , TGF- β , FGF-2, EGF) (Reinke & Sorg, 2012). En esta fase los macrófagos tienen mayor relevancia, no solo por las numerosas funciones inmunológicas en defensa del organismo al fagocitar y presentar epítopes de cualquier material extraño y propio, favorecer y resolver la respuesta inflamatoria, remover las células muertas, promover la proliferación celular y la reparación del tejido lesionado, también su papel integral al secretar numerosos factores de crecimiento que promueven la proliferación celular y conducen con éxito la reparación tisular.

Al activarse la angiogénesis o neovascularización, la cual es la formación de nuevos capilares a partir de vasos sanguíneos preexistentes, por la presencia de factores de crecimiento, los cuales se unen a sus receptores localizados en la membrana de las células endoteliales de los vasos sanguíneos existentes, estas células liberan enzimas proteolíticas para disolver la lámina basal, así poder proliferar y migrar al sitio de la lesión. Se orientan gracias a moléculas de adhesión. Posteriormente, forman brotes con forma de canales tubulares pequeños que se conectan con otros, de esta manera se crea un nuevo vaso que se diferencia a arteriolas o vénulas, las cuales maduran al estabilizar la pared vascular con el reclutamiento de células de músculo liso y pericitos. El flujo sanguíneo es el último paso para considerar completado el proceso de angiogénesis.

Este proceso también ocurre de la periferia hacia el centro, es lógico dado que el suplemento de nutrientes y oxígeno está en el margen y no en el centro de la lesión, el cual está desprovisto de irrigación sanguínea.

Para concluir la fase proliferativa, la formación del tejido granuloso agudo es esa etapa. El tejido provisional formado por fibrina y fibronectina se reemplaza por un tejido transicional, el cual madura y forma la cicatriz. Este tejido maduro es el tejido granuloso, el cual se caracteriza por una alta densidad de fibroblastos, la presencia de granulocitos, macrófagos, capilares y colágeno tipo III poco organizado que confiere rigidez, aunque es fácilmente traumatizado.

En esta etapa la célula protagonista es el fibroblasto, por la producción de colágeno y de matriz extracelular (fibronectina,

colágeno, elastina, proteoglicanos, ácido hialurónico, glucosaminoglicanos), cuya formación es un paso importante dadas sus características físicas y químicas, ya que funciona de andamio para la adhesión de las células, regula y organiza el crecimiento, movimiento y diferenciación de las células que se encuentran inmersas en ella, como las células que realizan las funciones del tejido lesionado.

Por último, los fibroblastos maduran a miofibroblastos cuando disminuye la inflamación, esto se lleva a cabo por la acción de los macrófagos M2 antiinflamatorios. Como su nombre lo indica, mio que significa músculo, los miofibroblastos tienen un tipo de proteína llamada a-SM actina, característica del músculo liso que participa en la contracción, disminuye la superficie de la lesión original y facilita su cierre.

No dejaremos de lado la remoción del trombo, el proceso de fibrinólisis, el cual, en este lapso, es un conjunto de células muertas y fibrina que visualizamos como una “costra”. El plasminógeno contenido en el coágulo, se activa a plasmina y degrada poco a poco la malla de fibrina. Los macrófagos también intervienen en este proceso y favorece el ambiente antiinflamatorio. Esto ocurre generalmente a la par de la contracción de los fibroblastos para acercar y unir los bordes, lo que causa prurito, que es comezón y el deseo de rascarse esa zona.

Al mismo tiempo que ocurre la última etapa de la fase proliferativa, se inicia la fase de remodelación tisular, la cual es la última del proceso de curación de la herida. Se estima que acontece del día 21 posterior a la lesión y puede durar años. Esta fase en la cual es una herida madura, se identifica por ser avascular y acelular, es decir, las células que dieron lugar al tejido granuloso mueren por apoptosis, esto favorece aún más el perfil de los macrófagos M2 y el colágeno tipo III se remplaza por colágeno tipo I, más fuerte. Además, la angiogénesis, el flujo sanguíneo, el metabolismo y en general toda la actividad, disminuye poco a poco hasta parar. Sería así el fin de la inflamación aguda.

En la última etapa de la fase de proliferación, radica parte de la problemática en las heridas crónicas en enfermedades inflamatorias crónicas como la diabetes mellitus, alteraciones metabólicas, etc., al no disminuir significativamente los mediadores inflamatorios, no concluye esta fase, dando paso a la inflamación crónica.

Aunque no es tema de este artículo, debemos mencionar que existen fármacos que reducen la respuesta inflamatoria, los antiinflamatorios. Hay dos tipos, antiinflamatorios esteroideos (AIE) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los primeros son corticoides, más potentes, su uso es limitado debido a los efectos sobre el metabolismo y otros efectos secundarios. Los AINE son un grupo heterogéneo de moléculas, algunos efectos secundarios son a nivel digestivo, renal o hipertensivo, además del efecto antiinflamatorio también son analgésicos y antipiréticos, ejemplos de estos son la Aspirina (ácido acetilsalicílico), ibuprofeno, naproxeno. Se subclasifican en clásicos y COX2, depende de la enzima blanco. Las enzimas COX-1 y COX-2 regulan la síntesis de prostaglandinas, el bloqueo de la COX-2 está asociada al efecto antiinflamatorio.

INFLAMACIÓN CRÓNICA

Este tipo de inflamación es aquella que se prolonga por períodos largos, su duración es de meses a años. La inflamación crónica es el resultado de una falla en la eliminación de un agente biológico que resiste la defensa del hospedero, de sustancias irritantes, material extraño o una exposición continua de bajo grado, alguna enfermedad autoinmune, defecto en las células reguladoras de la inflamación responsable de una inflamación recurrente o persistente, episodios frecuentes de inflamación aguda, activadores bioquímicos e inflamatorios causantes de estrés oxidativo y disfunción de la mitocondria con radicales libres como productos. Se desarrolla porque no se limitó la respuesta aguda. En otras palabras, la presencia de citocinas inflamatorias elevadas, la reparación del tejido no se lleva a cabo por completo, si hay una reexposición del agente causal, esto llevaría a un estado de inflamación crónica, a un estado de inmunopatología, que podría desencadenar enfermedades inmunológicas como enfermedades autoinmunes (Feehan & Gilroy, 2019).

A diferencia de la fisiología de la inflamación aguda, en la inflamación crónica las células que prevalecen en el sitio de la lesión son las células mononucleares del sistema inmune, macrófagos y linfocitos, los cuales reemplazan a los neutrófilos. De esta forma la infiltración de las células mononucleares productoras de moléculas inflamatorias (IL-1, TNF α), enzimas y factores de crecimiento entre otros, los cuales contribuyen al progreso del daño y la reparación tisular, en este caso secundaria, sea preferentemente de tipo fibrosa y con formación de granulomas. El desequilibrio en la proporción M1/M2 de los macrófagos trae como consecuencia

varios efectos patológicos relacionados con la cronicidad de la inflamación y los desórdenes asociados (Salvatore *et al.*, 2019).

Los tipos de inflamación crónica son la proliferativa no específica e inflamación granulomatosa, los cuales se caracterizan por la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis, necrosis tisular y el depósito de colágeno (Pahwa, Goyal, Bansal & Jialal 2021).

Para la economía del cuerpo es más rápido sintetizar colágeno a que una célula progenitora se divida, madure y cubra el espacio generado por la pérdida de células del tejido lesionado.

Se ha asociado a las prostaglandinas, como las moléculas que pudieran favorecer la transición de la inflamación aguda a la inflamación crónica y al mantenimiento de esta última. Debido a su participación en el remodelado tisular, en la amplificación de las acciones de algunas citocinas inflamatorias, en la angiogénesis y la fibrosis. En el tejido dañado se producirán cicatrices, el cual es un tejido engrosado y rígido que disminuye o compromete la función del mismo (Aoki & Narumiya, 2012).

Como ya mencionamos, el proceso de curación de un tejido dañado son tres fases: control del proceso inflamatorio, la proliferación celular (exacerbada o disminuida) y el remodelado de la matriz extracelular. La reparación de un tejido dañado es una regeneración incompleta del tejido original, caracterizado por una hiperproducción de colágeno organizado, con una respuesta fibroproliferativa y la cicatrización que permite la producción del nuevo tejido hasta el 80% de similitud con el tejido original, mientras que la regeneración es la sustitución específica del tejido (Salvatore *et al.*, 2019; Reinke & Sorg, 2012).

INFLAMACIÓN SISTÉMICA CRÓNICA DE BAJO GRADO

También llamada inflamación metabólica o meta-inflamación asociada principalmente a obesidad, es crónica y sistémica. Se produce en ausencia de una infección aparente o una enfermedad autoinmunitaria franca y se distingue de la inflamación crónica por la ausencia de la perturbación de la función, por no inducir lesión y es de progresión gradual, lo que muy probablemente implica una intrincada conexión de señales entre varios órganos (Li, Xu, Wang, Adler, Vella & Zhou, 2018).

Los agentes iniciadores de la inflamación metabólica son los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) metabólicos, lo cual condicionaría el desarrollo de enfermedades cardíacas-metabólicas en los individuos obesos y el sistema inmune por ende se modifica.

En el desarrollo de la inflamación sistémica crónica de bajo grado, se ha detectado el aumento de moléculas inflamatorias (IL-1b, IL-6, IL-17, TNFa, proteína C reactiva) y de células inmunes (macrófagos y linfocitos T) en el tejido infiltrado, aunque al mismo tiempo no exhibe alteraciones estructurales ni impotencia en sus funciones primarias, (León-Pedroza *et al.*, 2015). Dada la capacidad de secreción de mediadores inflamatorios de la microbiota intestinal, juega un papel central tanto en la inflamación metabólica (Tilg, Zmora, Adolph & Elinav, 2020) como en la inflamación del envejecimiento, además de contribuir a la regulación del ritmo circadiano y participar en la intercomunicación entre órganos.

Este tipo de inflamación ha tenido auge en los últimos años debido a la pandemia de trastornos metabólicos en los seres humanos de todas las edades.

INFLAMACIÓN DEL ENVEJECIMIENTO

Por último, tocamos el tipo de inflamación asociada a la etapa final de la vida. Esto tiene implícito que es de progresión gradual y de larga duración, hablamos de varios años o décadas. Debemos considerar que el envejecimiento se caracteriza por un aumento en la concentración plasmática de mediadores inflamatorios, a este fenómeno se le denomina inflamación del envejecimiento (Calder *et al.*, 2017).

También se argumenta que se puede envejecer prematuramente si hay cronicidad de la inflamación, en otras palabras, las enfermedades crónicas aceleran el proceso de envejecimiento. Durante el envejecimiento, la inflamación estéril, crónica y sistémica crónica de bajo grado contribuyen a la patogénesis de las enfermedades asociadas a la edad.

Se ha determinado que el envejecimiento tiene 7 pilares y uno de ellos es la inflamación. La respuesta se caracteriza por la elevación de mediadores inflamatorios que llegan a ser adversos durante la edad post reproductiva. Este tipo de respuesta, como su nombre lo indica, se presenta en humanos de edad avanzada y muestra las mismas características y mecanismos que la inflamación metabólica.

La inflamación del envejecimiento parece ser la compilación de los procesos desarrollados durante toda la vida, debido a que es modulado por factores genéticos, variables anatómicas, hábitos a lo largo de la vida, inmunobiografía y exceso de nutrientes, éste último estímulo sugiere ser un detonador para la respuesta inflamatoria, como también lo es en la inflamación metabólica.

Una variedad de estímulos coopera con el desarrollo y mantenimiento de la inflamación del envejecimiento, estos son los patógenos como algo extraño, los restos celulares o moléculas propias modificadas, los nutrientes y la microbiota como algo casi propio, aunado a la degeneración de algunos receptores, lo cual permite reconocer varias señales y activar la respuesta del sistema inmune innato (Franceschi *et al.*, 2018).

EN EL LABORATORIO

Si notamos, en la respuesta inflamatoria hay un cambio en la concentración de proteínas séricas y la necesidad de células, lo que lleva a una sobreproducción de leucocitos, lo que nombramos leucocitosis. En el laboratorio, se puede medir la cantidad y tipo de células sanguíneas y algunas moléculas asociadas al proceso inflamatorio como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la albúmina, la IL-6, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D y la prueba de la velocidad de sedimentación globular o eritrosedimentación para evaluar el proceso inflamatorio.

Si bien ninguna es específica de un tipo de inflamación, la concentración de las proteínas indica la etapa del proceso y la probabilidad de complicaciones. Además, se sugiere hipovolemia por aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de plasma durante la respuesta inflamatoria.

CONCLUSIONES

La participación de una gran variedad de células, no solo del sistema inmune, y las moléculas que éstas producen, interactúan de una manera sincrónica, traslapando las acciones y dando como resultado una compleja respuesta inflamatoria necesaria y a su vez, organizada para contener el embate de los no pocos agresores que alteren el funcionamiento de nuestro organismo. Envejecemos antes de tiempo si tenemos enfermedades crónicas.

La importancia del proceso inflamatorio radica en su presencia en todo proceso patológico, por lo tanto, de etiología diversa, y el deterioro que ocasiona a corto y largo plazo. Aún sin darnos cuenta la frecuencia de la respuesta inflamatoria es alta, lo que deja un largo camino para entenderla dada su complejidad y tratar de limitarla en caso de estar fuera de control, sin deprimir al sistema inmunológico, o estimularla.

La respuesta inflamatoria será tan grande como la agresión lo demande. Debe limitarse, en algunas circunstancias los testigos silenciosos son demasiados o más que las células originalmente dañadas. Algunas patologías como los derrames o isquemias cerebrales, el efecto del proceso inflamatorio es considerado a veces como detrimento en la recuperación del paciente.

Por medio de estudios de laboratorio, se puede evaluar el grado de exacerbación de la inflamación, entonces el laboratorio clínico juega un papel importante en el seguimiento de la inflamación y el tratamiento que prescriba el médico tratante.

Si bien, no incluimos la participación hormonal ni de neurotransmisores, cabe mencionar que tienen un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria y en la cicatrización.

Como revisamos en este artículo, hay varias moléculas, algunas ya son blancos terapéuticos, la persistencia de la respuesta inflamatoria deja ver un largo camino para investigar tanto moléculas específicas y eficaces como la genética y otras moléculas que liberan las células implicadas, para regular las funciones celulares y modular el complejo e intrincado proceso inflamatorio.

REFERENCIAS

Aoki, T., & Narumiya, S. (2012). Prostaglandins and chronic inflammation. In *Trends in Pharmacological Sciences* Vol. 33, Issue 6, pp. 304-311. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.02.004>

Arias-Stella, J. (2005). *SIMPOSIO Sesión Ordinaria: 21 de abril de 2005*.

Askenase, M. H., & Sansing, L. H. (2016). Stages of the Inflammatory Response in Pathology and Tissue Repair after Intracerebral Hemorrhage. *Seminars in Neurology*, 36(3), 288-297. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582132>

Bernson, E., Christenson, K., Pesce, S., Pasanen, M., Marcenaro, E., Sivori, S., & Thorén, F. B. (2019). Downregulation of HLA Class I Renders Inflammatory Neutrophils More Susceptible to NK Cell-Induced Apoptosis. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02444>

- Calder, P. C., Bosco, N., Bourdet-Sicard, R., Capuron, L., Delzenne, N., Doré, J., Franceschi, C., Lehtinen, M. J., Recker, T., Salvioli, S., & Visioli, F. (2017). Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. In *Ageing Research Reviews* Vol. 40, pp. 95-119. Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.001>
- Feehan, K. T., & Gilroy, D. W. (2019). Is Resolution the End of Inflammation? In *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 25, Issue 3, pp. 198-214). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.01.006>
- Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 14, Issue 10, pp. 576-590). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- Gong, T., Liu, L., Jiang, W., & Zhou, R. (2020). DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. In *Nature Reviews Immunology* Vol. 20, Issue 2, pp. 95-112. Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>
- Gulhar, R., Ashraf, M. A., & Jialal, I. (2021). *Physiology, Acute Phase Reactants*. PMID: 30137854. Bookshelf ID: NBK519570
- Hannoodee, S., & Nasuruddin, D. N. (2021). *Acute Inflammatory Response*. PMID: 32310543. Bookshelf ID: NBK556083
- Jaude A. N. & González A. I. (2012). Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4). [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70337-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70337-1)
- León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., del Olmo-Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., & González-Chávez, A. (2015). Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cirugía y Cirujanos*, 83(6), 543-551. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.041>
- León-Regal M., Alvarado-Borges A., de-Armas-García J., Miranda-Alvarado L., Varens-Cedeño J., Cuesta-del-Sol J. (2015). Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares *Inflammatory Acute Response*. Biochemical and Cellular Considerations.
- Li, C., Xu, M. M., Wang, K., Adler, A. J., Vella, A. T., & Zhou, B. (2018). Macrophage polarization and meta-inflammation. In *Translational Research* (Vol. 191, pp. 29-44). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.004>
- Lo, M. W., & Woodruff, T. M. (2020). Complement: Bridging the innate and adaptive immune systems in sterile inflammation. In *Journal of Leukocyte Biology* (Vol. 108, Issue 1, pp. 339-351). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0220-270R>
- López-Bago A., González Reyes R. E., Ruíz Santana J. E., & Rivera Jiménez J. (2018). Inmunidad e inflamación en el proceso quirúrgico. *Rev Fac Med UNAM*, 61(4), 7-15.
- Padrón-González, A. A., & Dorta-Contreras, A. J. (2018). *Lectin pathway, a complement route under construction*.
- Pahwa, R., Goyal, A., Bansal, P., & Jialal, I. (2021). *Chronic Inflammation*. PMID: 29630225. Bookshelf ID: NBK493173

- Papayannopoulos, V. (2018). Neutrophil extracellular trash in immunity and disease. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 18, Issue 2, pp. 134-147). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
- Pitchford, S., Pan, D., & Welch, H. C. E. (2017). Platelets in neutrophil recruitment to sites of inflammation. In *Current Opinion in Hematology* (Vol. 24, Issue 1, pp. 23-31). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000297>
- Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. In *European Surgical Research* (Vol. 49, Issue 1, pp. 35-43). <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Salvatore E., A., Giada, M., Alessio, F., & Ciprandi, G. (2019). From Tissue Repair to Tissue Regeneration. In *Wound Healing - Current Perspectives*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81291>
- Shinde, A. v., & Frangogiannis, N. G. (2014). Fibroblasts in myocardial infarction: A role in inflammation and repair. In *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* Vol. 70, pp. 74-82. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.11.015>
- Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T. E., & Elinav, E. (2020). The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 20, Issue 1, pp. 40-54). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4>
- Żelechowska, P., Agier, J., Kozłowska, E., & Brzezińska-Błaszczuk, E. (2018). Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue. In *Obesity Reviews* (Vol. 19, Issue 5, pp. 686-697). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/obr.12670>