

LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Fabiola Toro
Universidad de Antioquia

Abreviaturas usadas en este capítulo

- AINES:** Anti inflamatorios no esteroideos
BPI: Proteína incrementadora de la permeabilidad bacteriana
CID: Coagulación intravascular diseminada
COX: Ciclooxygenasa
CR3: Receptor 3 para el complemento
CPA: Células presentadoras de antígeno
CRF: Factor liberador de corticotropina
DAG: Diacilglicerol
FcR: Receptor de la fracción cristalizable de las inmunoglobulinas
FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos
fMLP: formil metionil leucil fenilalanina
ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1
IL-1Ra: Antagonista del receptor de la IL-1
iNOS: Óxido nítrico sintasa inducible
IP₃: Inositol trifosfato
LIF: Factor inhibidor de leucemia
LOX: Lipoxigenasa
LPS: Lipopolisacárido
LT: Leucotrieno
MAC: Complejo de ataque a la membrana
MASP: Serina proteasa asociada a MBP
MARCO: Receptor de macrófago con estructura de colágeno
MBP: Proteína unidora de manosa
MCP: Proteína quimiotáctica de macrófago
MIP: Proteína inhibidora de macrófago
MSH: Hormona estimulante de melanocitos
NADPH: Dinucleótido de adenina fosfato reducido
NAP-2: Proteína activadora de neutrófilos
NF-κB: Factor nuclear asociado a la cadena kappa de células B
NK: Asesinas naturales
ON: Óxido nítrico
PAAS: Proteína amiloide A sérica
PAF: Factor activador de plaquetas
PCR: Proteína C reactiva
PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PECAM: Molécula de adhesión celular endotelial y plaquetaria
Pg: Prostaglandina
Phox: Oxidasa del fagocito
PKC: Proteína quinasa C
PMA: Forbol miristato acetato
ROIS: Reactivos intermediarios del oxígeno
SP: Sustancia P
SRA: Receptor "scavenger" A
TGF: Factor transformante del crecimiento
TLR: Receptores tipo Toll
TNF: Factor de necrosis tumoral
VCAM-1: Molécula de adhesión de células vasculares 1
VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial
VIP: Péptido vasoactivo intestinal
VLA: Antígeno leucocitario tardío

INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta esencial para la supervivencia de los organismos multicelulares frente a la agresión. La ausencia de inflamación puede ser fatal, ya que además de dar señales de alarma mediante distintos signos y síntomas, la respuesta inflamatoria pone en marcha diferentes mecanismos efectores de la inmunidad innata importantes para el control de los agentes agresores; además, es fundamental para que se establezca una respuesta inmune específica adecuada y finalmente para que se inicie la reparación de los tejidos lesionados. Sin embargo, como ocurre con todos los procesos celulares y tisulares, una falta de regulación del fenómeno inflamatorio puede tener consecuencias deletéreas para el organismo que, dependiendo de la severidad del daño, puede afectar el funcionamiento del o los órganos comprometidos.

Existen dos tipos de respuesta inflamatoria: aguda y crónica. La primera se presenta como una reacción inmediata frente a la agresión y está mediada básicamente por productos de la activación de mastocitos, por la acción del complemento, por la activación de los fagocitos polimorfonucleares y mononucleares y por el efecto de citoquinas proinflamatorias. Esta respuesta inflamatoria se autolimita pocos días después de su inicio. La inflamación crónica se presenta cuando el estímulo desencadenante persiste y no puede ser eliminado; los mediadores fundamentales de esta respuesta son productos de los linfocitos T y de los macrófagos activados. Una inflamación crónica puede durar meses o años y su origen puede ser infeccioso, autoinmune o alógeno.

A continuación se hará una revisión sobre los mecanismos involucrados en la respuesta inflamatoria aguda y crónica, también se incluirán algunos aspectos relacionados con los

mecanismos de regulación de la inflamación y con el proceso de reparación del daño tisular provocado por la misma respuesta inflamatoria.

INFLAMACIÓN AGUDA

La inflamación aguda es una respuesta que se activa inmediatamente después que un agresor logra sobrepasar las barreras anatómicas, tanto físicas como químicas. Su inicio está relacionado fundamentalmente con cambios hemodinámicos locales que llevan a las manifestaciones clínicas como rubor, calor, edema y dolor en la zona afectada. Poco después puede haber salida de leucocitos desde el lecho vascular hacia el tejido lesionado, lo cual aumenta la respuesta local. Posteriormente aparecen manifestaciones sistémicas provocadas por la acción de citoquinas proinflamatorias liberadas por las células comprometidas en la respuesta, lo cual incluye fiebre, anorexia, cefalea, leucocitosis, aumento de reactantes de fase aguda y mayor producción de corticosteroides.

Activación de mastocitos

Debido a su localización estratégica en las puertas de entrada de los agentes agresores y a su potente capacidad proinflamatoria, los mastocitos son las células que inician el proceso inflamatorio agudo. Pueden ser activadas por una gran variedad de agentes exógenos y endógenos tales como cambios en la temperatura ambiental (calor, frío), trauma físico, agentes químicos, venenos de animales o plantas, anafilotoxinas derivadas del complemento (C3a y C5a), neuropéptidos (SP y VIP) e inmunoglobulina E unida a la membrana del mastocito, que reconoce alérgenos en forma específica. La activación de estas células involucra la activación de distintas cascadas bioquímicas,

entre las que tiene particular importancia la generación de segundos mensajeros derivados del metabolismo de los fosfatidil inosítoles como el IP_3 y el DAG. El IP_3 produce un aumento de los niveles de calcio intracelular, mientras que el DAG activa la PKC. La fosforilación de la cadena liviana de la miosina del citoesqueleto de la célula por acción de la PKC, facilita la degranulación celular y liberación de mediadores como histamina, PAF y $TNF-\alpha$. Además, se activa la quinasa ERK que conjuntamente

con el aumento de calcio intracelular activan la fosfolipasa A_2 ; esto conduce a la liberación de fosfolípidos de membrana como ácido araquidónico y lisogliceril fosforilcolina; el primero para la producción de prostaglandinas y leucotrienos y el segundo, para la producción adicional de PAF. También se activa otra serie de proteínas quinasa desencadenantes de varias vías de señalización que terminan con la activación de distintos factores transcripcionales (NF-AT, NF- κ B, AP-1) que, a su vez, inducen la producción de citoquinas como IL-1, IL-5, IL-6 y $TNF-\alpha$.

Metabolismo del ácido araquidónico

Como se mencionó antes, de la membrana del mastocito se libera ácido araquidónico, el cual es el precursor de diferentes agentes proinflamatorios gracias a que es metabolizado por dos vías: una es la vía de la ciclooxigenasa que ge-

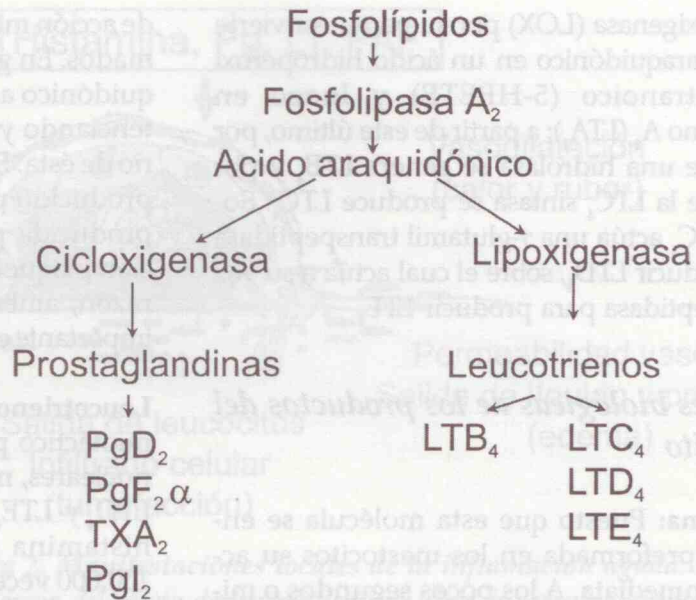


Figura 1. Producción de prostaglandinas y leucotrienos. Una vez se libera el ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana por acción de la fosfolipasa A_2 , éste es metabolizado a prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos por acción de la COX y a leucotrienos por medio de la LOX.

nera prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina, mientras que la vía de la lipoxigenasa lleva a la producción de leucotrienos (Figura 1).

Existen dos isoformas de la ciclooxigenasa, una que se expresa de forma constitutiva conocida como COX-1 y otra que se induce por citoquinas proinflamatorias, la COX-2. La COX-1 se encuentra principalmente en estómago, riñón y músculo liso, mientras la COX2 se expresa en células inflamatorias (monocitos, macrófagos, sinoviocitos, fibroblastos), aunque puede ser inducida en muchos otros tejidos. Por acción de las COX sobre el ácido araquidónico se produce prostaglandina G_2 (PgG_2) y PgH_2 ; a partir de esta última, se producen distintas moléculas: por acción de la tromboxano A_2 (TXA_2) sintasa se produce TXA_2 , la PgD_2 sintasa sintetiza PgD_2 , la PgE_2 es producida por la PgE_2 isomerasa, la PgF_2 se produce por la PgF_2 sintasa y la prostaciclina (PgI_2) se produce por acción de la PgI_2 sintasa.

La 5-lipoxigenasa (LOX) por su parte, convierte el ácido araquidónico en un ácido hidroperoxi eicosatetraico (5-HPETE) y luego en leucotrieno A₄ (LTA₄); a partir de este último, por acción de una hidrolasa se genera LTB₄ y por acción de la LTC₄ sintasa se produce LTC₄. Sobre el LTC₄ actúa una γ -glutamyl transpeptidasa para producir LTD₄, sobre el cual actúa a su vez una dipeptidasa para producir LTE₄.

Acciones biológicas de los productos del mastocito

Histamina: Puesto que esta molécula se encuentra preformada en los mastocitos su acción es inmediata. A los pocos segundos o minutos después de la agresión, la histamina actúa sobre los receptores H1 para producir vasoconstricción arteriolar transitoria, la cual es seguida de una vasodilatación de arteriolas y vénulas y apertura de nuevos lechos capilares. Al mismo tiempo aumenta la permeabilidad vascular, fenómeno que provoca la extravasación de plasma hacia el tejido, lo cual permite la salida de distintas proteínas, unas necesarias para la eliminación del agente agresor y otras para la reparación del daño tisular. En las mucosas, la histamina, aumenta la producción de moco y promueve la contracción de músculo liso, esto último se evidencia por broncoconstricción y contracciones del tracto intestinal.

Factor activador de plaquetas: Puede estar preformado o ser sintetizado *de novo*; tiene acción vasodilatadora y es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos y fagocitos mononucleares.

Prostaglandinas: La principal prostaglandina producida por los mastocitos es la Pgd₂, la cual tiene efecto vasodilatador, aumenta la permeabilidad vascular y es factor quimiotáctico para neutrófilos. Por ser sintetizada *de novo*, es

de acción más tardía que los mediadores preformados. En general, los derivados del ácido araquidónico actúan después de la histamina potenciando y amplificando el efecto inflamatorio de ésta. El TXA₂ es un agregante plaquetario producido por plaquetas, mientras que la Pgl₂ producida por el endotelio inhibe la agregación plaquetaria y es un vasodilatador; por esta razón, ambos también participan de manera importante en la respuesta contra la injuria tisular.

Leucotrienos: El LTB₄ es un potente agente quimiotáctico para neutrófilos y fagocitos mononucleares, mientras que los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ tienen los mismos efectos de la histamina pero con una potencia 1.000 a 100.000 veces mayor en su acción. Al igual que sucede con las prostaglandinas, los leucotrienos por ser sintetizados *de novo*, actúan más tardíamente que la histamina, por ello en un principio se les denominó "mediadores de anafilaxis de reacción lenta". El término "anafilaxis" se relaciona con las reacciones alérgicas; por lo tanto, estos potentes agentes proinflamatorios tienen una participación muy importante en este tipo de reacciones. Algo similar sucede con el término "anafilotoxina", el cual se asigna a los péptidos del complemento, C3a y C5a, que al actuar como activadores directos de los mastocitos también participan en las reacciones de anafilaxis.

Manifestaciones locales de la inflamación aguda y mecanismos para el aumento en la permeabilidad vascular

La inflamación aguda local se manifiesta por unos signos clínicos característicos que son: calor, rubor, edema, tumefacción, dolor e impotencia funcional (Figura 2). La vasodilatación de arteriolas y vénulas y la apertura de nuevos lechos capilares aumenta el flujo sanguíneo, lo que explica el calor y rubor locales. La extra-

vasación del plasma por el aumento en la permeabilidad vascular y la salida de leucocitos y su acumulación en el sitio agredido, son los responsables del edema y la tumefacción, respectivamente. El dolor, se debe a la sensibilización de fibras nerviosas terminales por acción de las quininas, la prostaglandina E y la SP, esta última liberada por las mismas fibras nerviosas.

A continuación se revisaron algunos mecanismos relacionados con el aumento en la permeabilidad vascular. Este tópico será tratado en este punto debido a la importancia de los mediadores del mastocito en los cambios vasculares en la fase inicial de la respuesta inflamatoria; sin embargo, los mastocitos no son la única fuente de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular. Existen otras moléculas como las quininas, las citoquinas proinflamatorias (IL-1 y TNF- α) y el ON que tienen un efecto vasodilatador; éstos por sus acciones biológicas adicionales y su relación con otros sistemas se verán más adelante en este capítulo.

Se han propuesto dos mecanismos que explican el aumento en la permeabilidad vascular durante la respuesta inflamatoria. Uno tiene que ver con la contracción de las células endoteliales (reorganización del citoesqueleto), la cual tiene una duración de 15 a 30 minutos cuando es inducida por mediadores liberados por los mastocitos y de 4 a 6 horas o más cuando se induce por citoquinas. El otro mecanismo es conocido como transcitosis, el cual está relacionado con proteí-

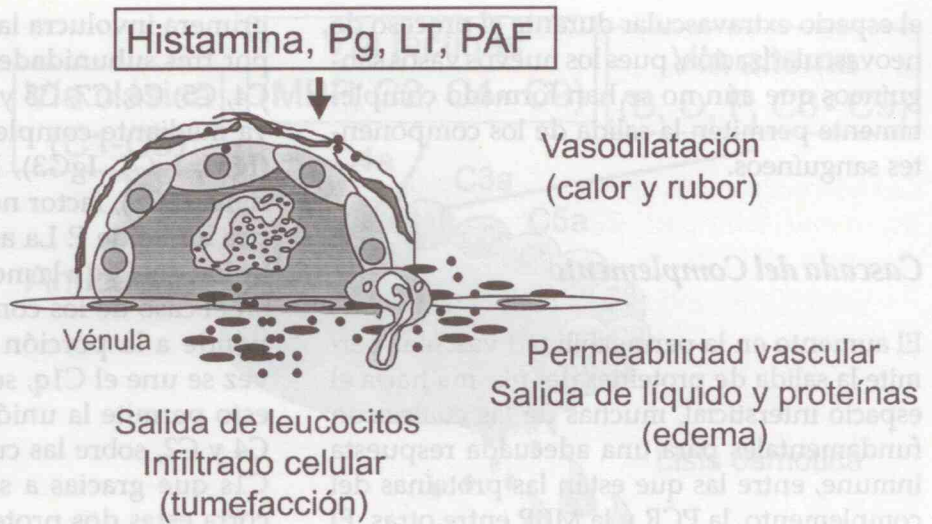


Figura 2. Manifestaciones locales de la inflamación aguda. Como consecuencia del efecto de los mediadores liberados por los mastocitos, se producen una serie de cambios en el sitio de la agresión que llevan a las manifestaciones clínicas locales de la inflamación aguda.

nas de membrana que actúan como receptores de macromoléculas para transportarlas a través del citoplasma mediante la formación de canales transcitoplasmáticos constituidos por vesículas que se van fusionando. Este mecanismo se ha demostrado *in vitro* para el transporte de albúmina a través del endotelio por medio de una proteína llamada albondina.

Independiente del aumento en la permeabilidad vascular, puede haber salida de líquido plasmático al espacio extravascular cuando el endotelio de capilares, vénulas y arteriolas se daña por trauma térmico o químico. Este tipo de daño se caracteriza por cambios degenerativos en el endotelio, con vacuolización, fragmentación y formación de vesículas en la membrana, lo que produce un aumento inmediato y sostenido de la permeabilidad vascular. Toxinas liberadas por microorganismos o sustancias tóxicas producidas por leucocitos activados, también pueden provocar un daño endotelial que permite la extravasación de líquidos. Además, se produce pérdida de líquido hacia

el espacio extravascular durante el proceso de neovascularización, pues los nuevos vasos sanguíneos que aún no se han formado completamente permiten la salida de los componentes sanguíneos.

Cascada del Complemento

El aumento en la permeabilidad vascular permite la salida de proteínas del plasma hacia el espacio intersticial, muchas de las cuales son fundamentales para una adecuada respuesta inmune, entre las que están las proteínas del complemento, la PCR y la MBP, entre otras. El complemento es fundamental para la destrucción de microorganismos, para la opsonización de los mismos y además, promueve inflamación mediante la activación de mastocitos y el reclutamiento y activación de células fagocíticas polimorfonucleares y mononucleares en el sitio de la agresión.

La acción del complemento en la inflamación depende en gran parte de la activación de los mastocitos por medio de las anafilotoxinas C3a y C5a. Además, el C5a es un potente factor quimiotáctico, lo cual permite que el complemento contribuya a la infiltración y activación de células fagocíticas tales como polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos. Los mastocitos y las células fagocíticas activados por las fracciones del complemento producen y liberan al espacio extracelular mediadores de la inflamación.

Normalmente las proteínas del complemento se encuentran circulando individualmente y en forma inactiva, por lo tanto para cumplir sus funciones estas proteínas deben ser activadas. Se conocen 3 vías que desencadenan la activación del complemento: clásica, alterna y mediada por lectinas (Figura 3). La

primera involucra las proteínas C1 (formado por tres subunidades C1q, C1r, C1s), C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9; ésta cascada se activa mediante complejos antígeno-anticuerpo (IgM, IgG1, IgG3), PCR, endotoxina bacteriana (LPS), factor nefrítico C4 y proteína sérica amiloide P. La activación se inicia con la unión del C1q a la molécula estimuladora, que en el caso de los complejos inmunes, corresponde a la porción Fc del anticuerpo. Una vez se une el C1q, se activa C1r y luego C1s; esto permite la unión a C1 de las moléculas C4 y C2, sobre las cuales actúa la subunidad C1s que gracias a su actividad enzimática, corta estas dos proteínas dando origen a los péptidos solubles C4a y C2b, mientras que los fragmentos C4b y C2a (C4b2a constituyen la convertasa de C3) se fijan sobre la superficie de la célula o partícula que indujo la activación. A estos productos se une el C3, sobre el cual actúa el C2a que ha adquirido actividad enzimática y convierte C3 en C3a soluble y C3b; a su vez, este último permanece fijo al complejo C4bC2a formando la convertasa de C5 (C4b2a3b) a la cual se une C5. Por acción del C2a, el C5 se convierte en C5a soluble y C5b; éste último, se fija a la membrana o superficie de la célula que ha provocado la activación del complemento. A C5b se une luego el C6 y de manera consecutiva se van uniendo el C7, C8 y C9 formando el complejo de ataque a la membrana (MAC). Este complejo induce una redistribución de los fosfolípidos de membrana lo que conduce a la formación de poros o túneles; esto permite que entre líquido del espacio extracelular al interior de la célula provocando una lisis osmótica. Este proceso produce necrosis y por consiguiente aumenta la inflamación.

La vía alterna del complemento se activa por la acción de distintas sustancias que incluyen polisacáridos repetitivos de la superficie de distintos microorganismos, lipopolisacáridos, cé-

lulas infectadas por algunos virus (Sarampión, Influenza, Epstein Barr), factor nefrítico C3, veneno de cobra, algunas líneas tumorales y componentes de la pared de levaduras como el zimósán. Esta vía utiliza el C3b, las proteínas del plasma conocidas como B, D y properdina y las fracciones C5, C6, C7, C8 y C9. La activación de esta vía se inicia con C3b o con C3 hidrolizado C3(H₂O); el primero, está disponible después de la activación de las otras vías del complemento, mientras que el C3(H₂O) se encuentra normalmente en el plasma en bajos niveles, pues se produce espontáneamente por la acción del agua sobre un enlace tioéster que contiene la molécula C3. La unión del C3b o C3(H₂O) al agresor permite la unión secuencial de las proteínas B y D, esta última tiene actividad enzimática sobre la proteína B y generan dos péptidos: Ba, que se libera en forma soluble y Bb, que permanece unido al C3b, formando la convertasa de C3 de la vía alterna (C3Bb). Esta convertasa de la vía alterna actúa sobre C3 dando origen a una nueva molécula, el C3b que es un nuevo sitio de unión para las proteínas B y D generando más C3Bb. La producción de esta convertasa continúa hasta que se le une la properdina, la cual estabiliza el complejo y permite la unión de C5, formándose C5a soluble y C5b. A partir de esta etapa continúa la unión del resto de proteínas

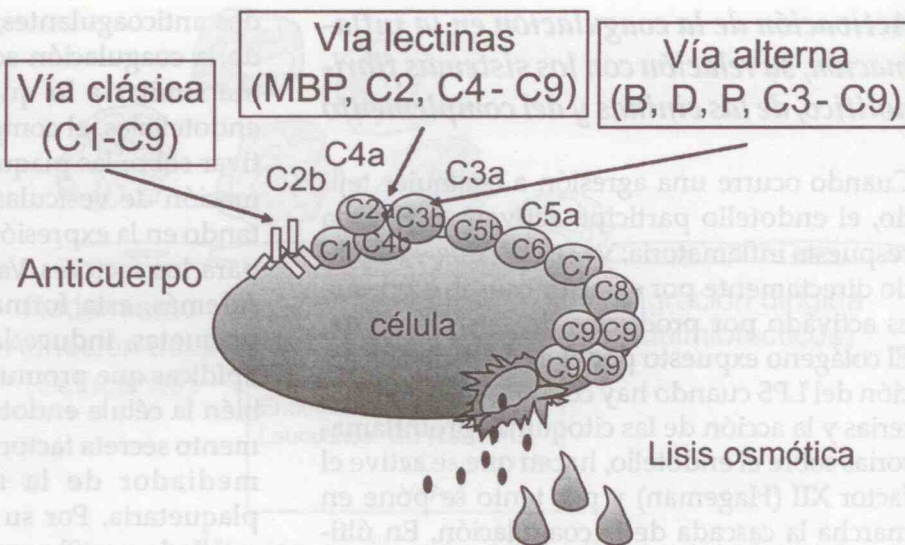


Figura 3. Vías de activación del complemento. La activación del complemento por diferentes vías tiene un iniciador específico que, en última instancia, lleva a la activación de proteínas comunes a todas las vías (C3 y luego C5 hasta C9). Los complejos inmunes o la proteína C reactiva activan la vía clásica del complemento al unir C1 que activa C2 y C4. La unión de fucosa o manosa a la proteína ligadora de manosa, activa proteasas que cortan moléculas de C2 y C4 (vía de las lectinas). Finalmente, polisacáridos presentes en el agresor pueden unir C3b para activar la vía alterna.

C6-C9 en forma similar al proceso que se da durante la activación del complemento por la vía clásica.

La vía de las lectinas contiene las mismas proteínas de la vía clásica exceptuando a C1. Esta vía se activa al unirse la MBP a residuos de manosa o fucosa presentes en los polisacáridos de los microorganismos. La MBP, que tiene una estructura similar al C1q, está asociada con dos proteasas de serina conocidas como MASP1 y MASP2, semejantes a C1r y C1s, las cuales interactúan con C4 y C2 para generar así C4a y C2b solubles y C4b y C2a que permanecen unidos al microorganismo. A partir de este punto ocurre la unión de C3 y demás componentes en una forma igual a la vía clásica.

Activación de la coagulación en la inflamación, su relación con los sistemas fibrinolítico, de las cininas y del complemento

Cuando ocurre una agresión a cualquier tejido, el endotelio participa activamente en la respuesta inflamatoria; ya sea porque es dañado directamente por el factor causal, o porque es activado por productos de esta respuesta. El colágeno expuesto por el daño tisular, la acción del LPS cuando hay colonización por bacterias y la acción de las citoquinas proinflamatorias sobre el endotelio, hacen que se active el factor XII (Hageman) y por tanto se pone en marcha la cascada de la coagulación. En última instancia la activación de esta cascada lleva a la activación de trombina que al actuar sobre el fibrinógeno lo convierte en fibrina. Al mismo tiempo se activan las plaquetas, lo que además de promover la coagulación permite la liberación de otros mediadores inflamatorios. Por otro lado, el factor XII activado convierte la precalicreína en calicreína, una enzima que a su vez convierte el bradicinógeno de alto peso molecular en bradicinina o en lisil bradicinina en el plasma o en los tejidos, respectivamente. La calicreína también activa el sistema fibrinolítico que en última instancia permite la activación de la plasmina que es capaz de degradar la fibrina formada en la cascada de la coagulación. La plasmina también amplifica la respuesta inflamatoria pues actúa enzimáticamente sobre las proteínas C3 y C5 del complemento para producir C3a y C5a que, como ya vimos, tienen una potente acción de anafilatoxinas.

Cuando el complemento se activa en el endotelio vascular, independientemente de cuál sea la vía, se genera el MAC (C5b-C9) sobre la superficie de las células endoteliales lo que lleva a lisis de las mismas. Sin embargo, antes de que ocurra este daño irreversible, la célula endotelial sufre un proceso de activación y contracción lo que hace que pierda sus propieda-

des anticoagulantes; esto facilita la activación de la coagulación sobre estas células. De forma similar a lo que sucede con las células endoteliales, el complejo C5b-C9 se puede activar sobre las plaquetas, lo cual lleva a la formación de vesículas en su membrana, resultando en la expresión de sitios de alta afinidad para los factores Va y VII de la coagulación. Además, esta formación de vesículas en las plaquetas, induce la liberación de partículas lipídicas que promueven la coagulación. También la célula endotelial activada por complemento secreta factor von Willebrand que es un mediador de la adhesión y agregación plaquetaria. Por su parte el daño endotelial mediado por el complemento puede exponer el colágeno sobre el cual se activa el factor XII; además, por el daño del endotelio hay exposición de proteínas de membrana basal endotelial que activan las plaquetas. La conjunción de todos los fenómenos descritos lleva a eventos de trombosis.

Reclutamiento de leucocitos en el sitio de la agresión

Uno de los procesos que ocurre durante la respuesta inflamatoria aguda es la salida de leucocitos de la sangre y su acumulación en los tejidos agredidos. Las células que predominan en el infiltrado leucocitario, en las primeras 4-24 horas, son los polimorfonucleares neutrófilos, después de este tiempo se produce una mayor acumulación de fagocitos mononucleares y más tarde de linfocitos. Sin embargo, pueden existir algunas variaciones en el infiltrado celular dependiendo del agente agresor; por ejemplo, las infecciones por bacterias piógenas se acompañan de una respuesta inflamatoria que durante todo su transcurso tiene un infiltrado rico en neutrófilos, lo cual es característico de los abscesos que contienen material purulento.

La salida de leucocitos circulantes al tejido lesionado es un proceso activo en el que, para empezar, estas células se adhieren al endotelio, luego en forma dirigida se movilizan hacia el sitio de la agresión pasando a través de las células endoteliales y posteriormente se adhieren a la matriz extracelular (Figura 4). Por acción de los mediadores responsables de la vasodilatación, el flujo sanguíneo en la región afectada se vuelve lento (estasis sanguínea) y los leucocitos se marginan hacia la pared del vaso sanguíneo. La histamina, la trombina y el PAF, estimulan la expresión de P-selectina (CD62P) en la membrana plasmática de la célula endotelial; ésta es una molécula que se encuentra almacenada en los gránulos citosólicos de estas células. Al mismo tiempo, citoquinas como la IL-1 y el TNF- α inducen la producción de E-selectina (CD62E) por la misma célula, la cual se expresa junto con la P-selectina en la membrana. Las selectinas P y E se unen a la superficie de los leucocitos por intermedio de glicoproteínas tipo mucina que poseen motivos de sialil Lewis^x sulfatados (PSGL y ESLG). De igual manera, en la membrana de los leucocitos se encuentra la L-selectina (CD62L) que interactúa con estas moléculas de carbohidratos en la superficie endotelial. Esta unión es de baja afinidad lo cual permite que los leucocitos se desplacen con menor velocidad sobre el endotelio (fenómeno de rodamiento leucocitario). La adhesión fuerte de estas células ocurre luego, por medio de la interacción entre las integrinas y moléculas expresadas en el endotelio

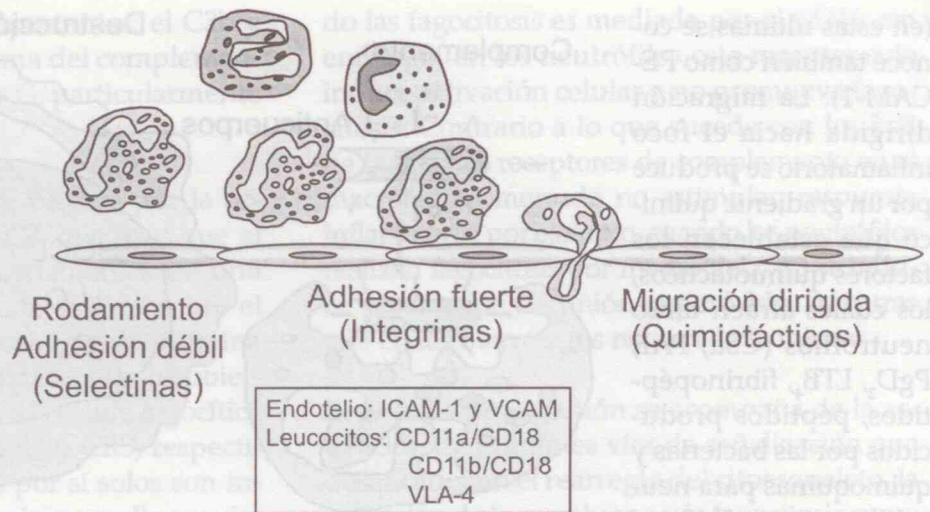


Figura 4. Adhesión y migración celular. Para la acumulación de leucocitos en el sitio de la agresión, es fundamental la adherencia de estas células al endotelio vascular mediada por selectinas e integrinas. La migración dirigida se produce por efecto de factores quimiotácticos.

como el ICAM-1, el VCAM-1, moléculas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas. El ICAM-1 se une al CD11a/CD18 (LFA-1) y CD11b/CD18 (Mac-1). Por su parte, el VCAM-1 interactúa con CD49d/CD29 (VLA-4). Las integrinas leucocitarias β_2 integrinas (CD11a/CD18, CD11b/CD18 y CD11c/CD18) se expresan constitutivamente pero en forma inactiva, en una configuración de baja afinidad; cuando los leucocitos se activan por factores quimiotácticos o quimoquinas, la afinidad de estas moléculas aumenta y esto les permite una fuerte adhesión a su ligando endotelial. Aunque las moléculas ICAM-1 y VCAM-1 se expresan constitutivamente en el endotelio, se encuentran en baja densidad, pero su expresión se aumenta por acción de las citoquinas IL-1 y TNF- α .

La adhesión mediante integrinas facilita la trans migración de los leucocitos a través de las células endoteliales; en éste proceso está involucrada la molécula CD31 que se expresa tanto en leucocitos como en células endoteliales

(en estas últimas se conoce también como PECAM-1). La migración dirigida hacia el foco inflamatorio se produce por un gradiente químico que establecen los factores quimiotácticos, los cuales atraen tanto neutrófilos (C5a, PAF, PgD₂, LTB₄, fibrinopéptidos, péptidos producidos por las bacterias y quimoquinas para neutrófilos como la IL-8 y el NAP-2) como monocitos y macrófagos (MCP y MIP). Estos factores activan la fosfolipasa C, enzima que hidroliza el fosfatidil inositol en DAG e IP₃. El IP₃ induce aumento de las concentraciones de calcio intracelular, lo cual activa la polimerización de la actina, con lo cual se producen cambios en el citoesqueleto y esto permite que la célula se desplace por medio de un pseudópodo anterior en el que están concentrados los receptores para los factores quimiotácticos, impulsándose con un urópodo posterior o cola.

Fagocitosis y mecanismos microbicidas

Los neutrófilos, monocitos y macrófagos son células fagocíticas que capturan e internalizan partículas (Figura 5). Estas células pueden reconocer directamente estructuras de los microorganismos mediante receptores como el receptor de manosa y el receptor de lectina-1, los cuales unen componentes microbianos, como manosa y glucano, respectivamente. También

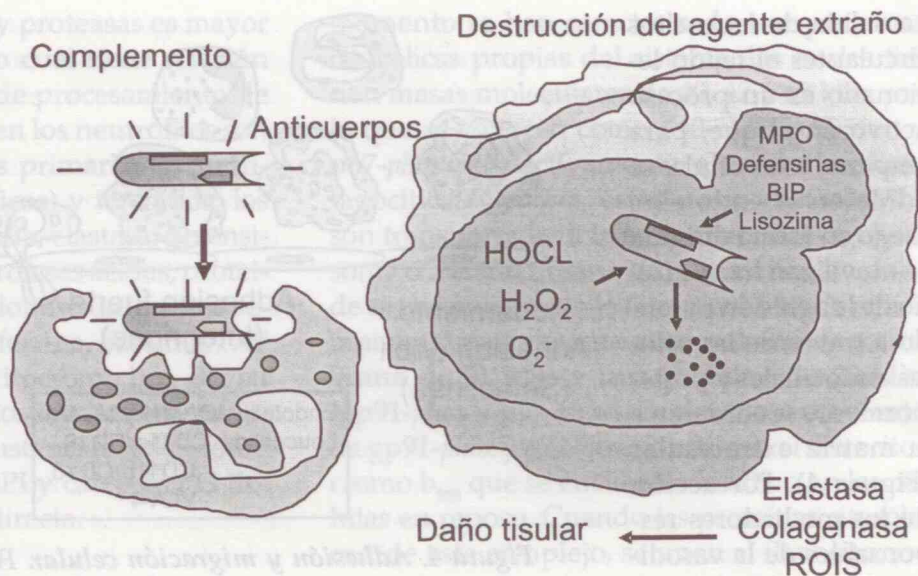


Figura 5. Fagocitosis. El mecanismo de la fagocitosis se inicia con la ingestión de partículas opsonizadas. La señalización intracelular mediada por el proceso fagocítico activa la producción de ROIS, que junto con proteínas liberadas de los gránulos, participan en la destrucción de la partícula ingerida. Las proteasas y ROIS que escapan al espacio extracelular provocan daño tisular.

expresan receptores tipo Toll (TLR), dentro de los cuales los más estudiados son el TLR-4 y el TLR-2, que pueden unir LPS, peptidoglicano y lipopéptidos bacterianos. Además, los macrófagos poseen receptores "scavenger" como el SRA y MARCO; estos receptores se unen a lipoproteínas modificadas como lipoproteínas de baja densidad acetiladas, pero también se pueden unir a LPS y a polirribonucleótidos.

A pesar de que la fagocitosis puede ser mediada por los receptores ya descritos, este fenómeno es mucho más eficiente cuando las partículas o microorganismos son recubiertos por proteínas del hospedero, para las cuales existen receptores específicos en las células fagocíticas; este fenómeno se conoce como opsonización y existen dos sistemas que clásicamente se han

definido como los más importantes: el C3b y el C3bi derivados del sistema del complemento, y las inmunoglobulinas G, particularmente las IgG1 e IgG3.

El C3b, como ya vimos, se origina por la acción de la convertasa de C3, mientras que el C3bi resulta de la acción enzimática de una proteína del plasma llamada factor I sobre el C3b en presencia de un cofactor, la proteína plasmática o factor H. Las partículas recubiertas con C3b y C3bi se unen a la célula fagocítica por medio de receptores CR1 y CR3, respectivamente. El CR1 y el CR3 por sí solos son incapaces de mediar fagocitosis; para ello requieren de señales adicionales como TNF- α , LPS o fibronectina. Por su parte, los anticuerpos opsonizan específicamente aquellos antígenos contra los cuales están dirigidas sus regiones variables; una vez ocurre esa interacción, los anticuerpos se unen a receptores para la porción Fc presentes en la membrana plasmática de la célula fagocítica. Existen tres FcR de la IgG, uno de ellos es el CD64 (FcR γ I), que se expresa en monocitos, macrófagos y neutrófilos activados con IFN- γ ; otro es el CD32 (FcR γ II), expresado en neutrófilos, monocitos y macrófagos y por último, el CD16 (FcR γ III) que se encuentra en neutrófilos, macrófagos, en algunos monocitos y en células NK. Adicional a las opsoninas clásicas, las partículas extrañas pueden ser opsonizadas con fibronectina, fibrinógeno y MBP. El fibrinógeno y la fibronectina se unen al CR3, mientras que la MBP interactúa con el receptor para C1q.

La internalización de partículas opsonizadas generalmente se acompaña de señales proinflamatorias y activación de mecanismos antimicrobianos. Cuando neutrófilos, monocitos y macrófagos ingieren partículas opsonizadas mediante los receptores CD64 y CD32, ponen en marcha su metabolismo oxidativo y lo mismo sucede en monocitos y macrófagos cuan-

do las fagocitosis es mediada por el CD16; sin embargo, en los neutrófilos este receptor solo induce activación celular y no promueve fagocitosis. Contrario a lo que sucede con los FcR de la IgG, los receptores de complemento en el macrófago a menudo no estimulan respuesta inflamatoria; por ejemplo, cuando los neutrófilos realizan fagocitosis por medio del CR3 se induce producción de anión superóxido, mientras que en los macrófagos no sucede lo mismo.

El proceso de ingestión se acompaña de la activación de múltiples vías de señalización que desencadenan el rearrreglo del citoesqueleto, la extensión de la membrana y la fagocitosis como tal. Cuando la partícula opsonizada se une al receptor de la opsonina en la membrana del neutrófilo, se produce la activación de proteínas G acopladas a receptores de membrana, lo cual conduce a que se active la fosfolipasa C. Como ya se ha descrito para otras líneas celulares, esta fosfolipasa hidroliza el fosfatidil inositol de la membrana para generar DAG e IP $_3$, lo cual conduce a la activación de la PKC y al aumento del Ca $^{2+}$ intracelular. La activación de esta proteína quinasa es fundamental para producir los cambios en el citoesqueleto, para la activación de la oxidasa de los fagocitos, así como para la activación de factores transcripcionales que inducen la producción de citoquinas. Además, gran parte de la activación de la respuesta inflamatoria durante la fagocitosis depende de receptores adicionales que no son en sí fagocíticos, como por ejemplo los TLR que son reclutados específicamente en los fagosomas donde pueden interactuar con los productos de los microorganismos.

Las células fagocíticas contienen, en su citoplasma, lisosomas ricos en proteasas y en una amplia variedad de moléculas con acción antimicrobiana; después de la ingestión, estos lisosomas se fusionan con las vacuolas fagocíticas formando los fagolisosomas. En los macrófagos

la cantidad de lisosomas y proteasas es mayor que en los neutrófilos, lo cual tiene relación directa con la capacidad de procesamiento de antígenos. Los lisosomas en los neutrófilos son conocidos como gránulos primarios (azurófilos), secundarios (específicos) y terciarios; los primeros contienen lisozima, elastasa, defensinas, azurocidina, BPI, hidrolasas ácidas, proteínasa 3, catepsina G y mieloperoxidasa. Los secundarios contienen lactoferrina, lisozima, PAF y en su membrana flavocitocromo b_{558} . Por su parte, los gránulos terciarios son ricos en gelatina. Algunas de estas sustancias, tales como la lisozima, defensinas, BPI y catepsina G tienen acción microbicida directa.

Cuando la célula fagocítica inicia el proceso de fagocitosis, los lisosomas se fusionan entre sí y luego con la membrana plasmática por medio de una proteína llamada anexina 1, lo que permite liberar el contenido del lisosoma al interior de la vacuola fagocítica y al espacio extracelular cuando la vacuola aún no se ha formado completamente. Este último fenómeno contribuye, en parte, al daño tisular promovido por proteasas que destruyen fibras elásticas y matriz extracelular.

La PKC tiene un papel fundamental en la puesta en marcha de los mecanismos microbicidas dependientes del oxígeno, pues su acción de quinasa conduce a la activación de la oxidasa de las células fagocíticas también conocida como oxidasa de los fagocitos o sistema NADPH oxidasa.

La oxidasa de los fagocitos es la responsable de la producción de una gran variedad de especies reactivas de oxígeno que actúan, en conjunto con los demás agentes microbicidas de los fagolisosomas, para destruir los microorganismos fagocitados. Esta oxidasa es un complejo enzimático conformado por proteínas citosólicas y proteínas de membrana. Hasta el

momento se han caracterizado tres proteínas citosólicas propias del sistema, las cuales tienen masas moleculares de 40, 47 y 67 kDa por lo que se conocen como $p40-phox$, $p47-phox$ y $p67-phox$, respectivamente. Cuando la célula fagocítica se activa, estas tres proteínas $phox$ son transportadas a la membrana del fagolisosoma o a la membrana citoplasmática, en donde se ensamblan con los componentes de membrana del sistema: una glicoproteína de membrana de 91 kDa y una proteína de 22 kDa ($gp91-phox$ y $p22-phox$). La unión no covalente de $gp91-phox$ y $p22-phox$ constituye el flavocitocromo b_{558} que se encuentra inactivo en las células en reposo. Cuando las proteínas citosólicas, de este complejo, se unen al flavocitocromo b_{558} , éste se convierte en un sistema transportador de electrones capaz de recibir y donar electrones (molécula redox) constituyendo el eje central del sistema NADPH oxidasa (Figura 6). El flavocitocromo b_{558} tiene varios centros de oxido-reducción: un grupo FAD y dos grupos heme, que se encargan del flujo de electrones. La importancia de este sistema radica en que es el responsable de la generación de especies reactivas del oxígeno, necesarias para la destrucción de muchos microorganismos, fenómeno conocido como explosión respiratoria de las células fagocíticas. A pesar que en todos los fagocitos se activa la explosión respiratoria, ésta es mayor en los neutrófilos y para estas células, la producción de especies reactivas del oxígeno constituye uno de los mecanismos más eficientes en la destrucción de patógenos ingeridos.

Uno de los eventos iniciales de la activación del sistema NADPH oxidasa es la fosforilación de las proteínas citosólicas y en particular de la $p47-phox$. Esto ha llevado a proponer que la activación del sistema NADPH oxidasa se inicia por la fosforilación de residuos de serina y treonina de la $p47-phox$ por parte de la PKC. Sin embargo, existen otras moléculas que intervienen en la activación de este sistema; en-

tre éstas, las proteínas Rac que pertenecen a la superfamilia de proteínas pequeñas unidoras de GTP o proteínas Ras tienen una gran importancia. En los neutrófilos humanos la activación de la proteína Rac-2 es esencial para que haya una adecuada translocación de la p67-phox a la membrana y por tanto para el inicio del flujo de electrones desde el citoplasma hacia la vacuola fagocítica.

Paralelamente a la activación de la NADPH oxidasa, el fagocito activado aumenta su consumo de oxígeno, el cual penetra al interior de la vacuola fagocítica donde va actuar con el aceptor de los electrones que transfiere el flavocitocromo b_{558} . También se incrementa el consumo de glucosa, la cual es metabolizada por la vía de las pentosas (vía hexosa monofosfato) para generar NADPH, el cual es el sustrato de la explosión respiratoria. El NADPH actúa como el dador de los electrones, que son transferidos por el flavocitocromo b_{558} activo, al oxígeno presente en la vacuola y así se forma oxígeno reducido o anión superóxido (O_2^-). La formación del fagosoma no es prerequisite para la producción de O_2^- ya que la NADPH oxidasa también puede ser activada por estímulos solubles como el PMA y el péptido fMLP. El O_2^- es una molécula muy inestable que se dismuta espontáneamente o por acción de la enzima superóxido dismutasa, para producir peróxido de hidrógeno (H_2O_2). A su vez, este H_2O_2 reacciona con cloro y en presencia de mieloperoxidasa produce ácido hipocloroso (OCl^-), compuesto también ines-

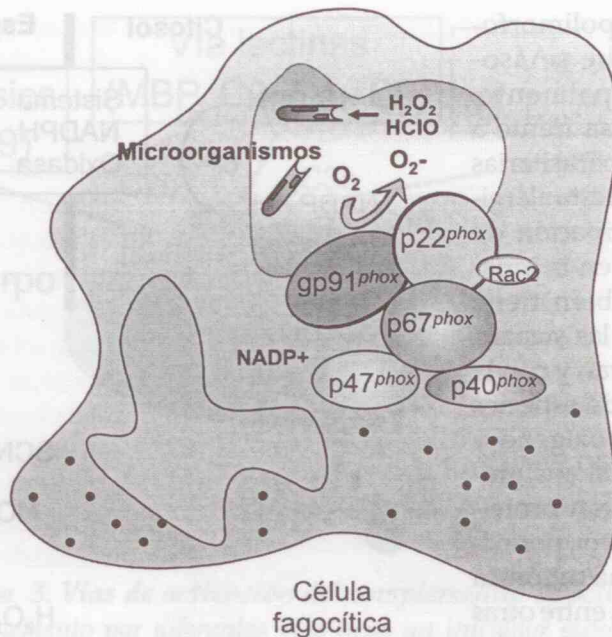


Figura 6. Sistema NADPH oxidasa.

table que reacciona con las aminas presentes en la vacuola para producir cloraminas, que son compuestos más estables con la misma actividad oxidativa del OCl^- . El O_2^- y el H_2O_2 pueden interactuar entre sí y en presencia de elementos de transición como el Fe y el Cu dando origen al radical hidroxilo (OH^-), que es el radical de oxígeno más potente que se conoce (Figura 7). Todos estos metabolitos son especies reactivas del oxígeno capaces de oxidar todo tipo de moléculas: proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos. Es así como, estas moléculas ejercen un importante efecto microbicida, pero al mismo tiempo promueven el daño tisular.

Participación de los eosinófilos en la inflamación

Algunas respuestas inflamatorias se caracterizan por el reclutamiento de eosinófilos, lo cual es promovido por la acción de quimocinas como la Eotaxina y la MCP-4. Los eosinófilos

son células polimorfonucleares que se asocian, principalmente, con la defensa frente a infecciones parasitarias y con la respuesta alérgica. La participación de estas células en la inflamación también tiene que ver con las sustancias que liberan y con la producción de especies reactivas de oxígeno y citoquinas. De sus gránulos se liberan proteína básica mayor, peroxidasa, proteína catiónica y colagenasa, entre otras sustancias. La peroxidasa estimula la degranulación de mastocitos y basófilos, aumenta la permeabilidad vascular, induce agregación plaquetaria y producción de O_2^- por neutrófilos; igualmente induce degranulación de mastocitos y agregación plaquetaria.

La proteína catiónica aumenta la permeabilidad vascular e induce secreción de moco en las vías respiratorias.

Otro mecanismo importante por el cual tanto eosinófilos como neutrófilos actúan como amplificadores de la inflamación tiene que ver con la catepsina G, que es una enzima que está presente en sus gránulos. Ésta actúa proteolíticamente sobre el C5 y produce C5a, el que a su vez induce a los mastocitos a liberar histamina, PAF y citoquinas y a producir prostaglandinas y leucotrienos; además, el C5a es un potente factor quimiotáctico que recluta células fagocíticas al sitio de la agresión. La catepsina G también actúa enzimáticamente sobre factores de la coagulación e induce agregación plaquetaria.

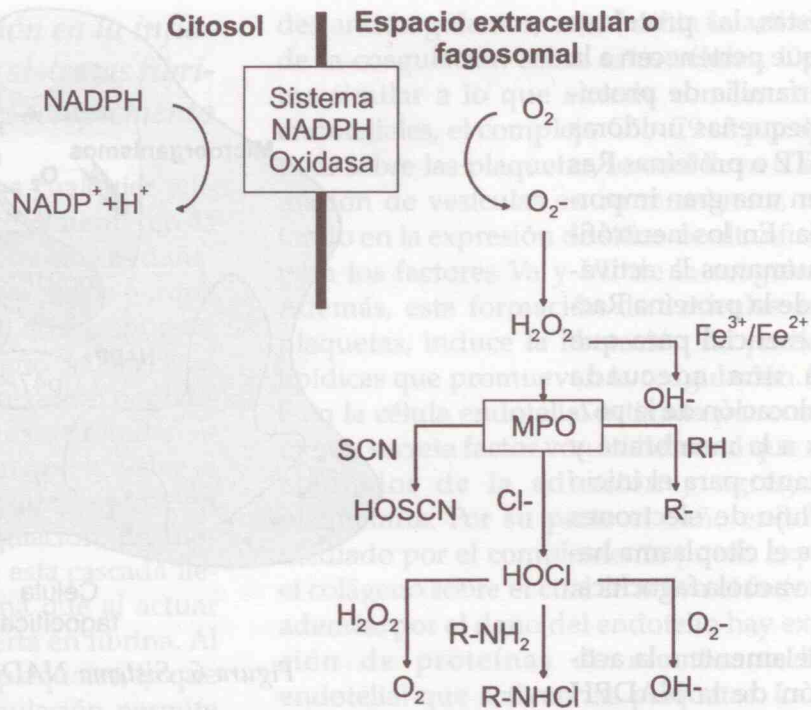


Figura 7. Cascada de eventos bioquímicos para la generación de especies reactivas de oxígeno.

Finalmente, las células fagocíticas polimorfonucleares, tanto neutrófilos como eosinófilos, al igual que los mastocitos y particularmente los fagocitos mononucleares, al ser estimulados producen citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF- α , que además de actuar localmente durante la respuesta inflamatoria, son las responsables de las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda.

Papel del endotelio en la respuesta inflamatoria

El endotelio es un componente fundamental de la respuesta inflamatoria, ya que una vez ha sido expuesto a la injuria o a los mediadores producidos en el foco inflamatorio, este tejido facilita la salida de proteínas y de células hacia el sitio de la agresión, ejerce funciones proinflamatorias, activa la coagulación, con-

tribuye a la producción de nuevos leucocitos y ayuda a reparar el tejido lesionado.

Ya se había mencionado cómo el endotelio responde a unas moléculas que inducen aumento de la permeabilidad vascular y a otras que estimulan la liberación de selectinas almacenadas en sus gránulos. Un aspecto central en esta respuesta es la activación del endotelio por citoquinas proinflamatorias, particularmente la IL-1 y el TNF- α . El endotelio activado por estas citoquinas cumple las siguientes funciones: 1. Promueve la adhesión de los leucocitos y su migración dirigida hacia el sitio de la agresión por medio de la expresión de selectinas, integrinas y quimoquinas. 2. Activa el sistema de la coagulación al producir el factor tisular, el PAF y el inhibidor del activador del plasminógeno. 3. Induce vasodilatación, gracias a la liberación de mediadores vasoactivos como ON y prostaciclina. 4. Contribuye a la producción de leucocitos en médula ósea por medio de GM-CSF y a la reparación del tejido lesionado por medio de la síntesis de factores de crecimiento.

RESPUESTA DE FASE AGUDA SISTÉMICA

Tradicionalmente se han considerado como respuesta de fase aguda los mediadores relacionados con las manifestaciones sistémicas de la inflamación; sin embargo, todos los fenómenos que hemos descrito dentro de la inflamación aguda hacen parte de la respuesta de fase aguda. De otro lado, la respuesta inflamatoria sistémica es la respuesta del organismo para restaurar la homeostasis después de una infección, una inflamación o cualquier otra agresión. Las moléculas involucradas en esta respuesta son las citoquinas proinflamatorias, particularmente IL-1, IL-6 y TNF- α . Estas moléculas son producidas por las célu-

las activadas en el sitio de la agresión: mastocitos, endotelio, neutrófilos, fibroblastos, monocitos y macrófagos, siendo estas dos últimas las más importantes. Su producción se induce por muchos estímulos entre los que se encuentran productos de microorganismos como LPS, peptidoglicano, muramil dipéptido y RNA de doble cadena, pero también moléculas endógenas tales como complejos inmunes y citoquinas entre las cuales la más importante es tal vez el IFN- γ . Estas citoquinas actúan sobre diferentes blancos celulares, siendo de particular importancia las células endoteliales y los fibroblastos del tejido afectado, para inducir la liberación de una segunda ola de citoquinas, particularmente aquellas con actividad quimiotáctica como la IL-8 y la proteína quimioatrayente de monocitos, así como de GM-CSF y G-CSF. De esta manera, se logra la acumulación de un gran número de leucocitos en el tejido afectado. Paralelamente a estos cambios locales se presentan manifestaciones sistémicas que incluyen fiebre, somnolencia, anorexia, activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, leucocitosis, cambio en la concentración de proteínas plasmáticas y aumento en la eritrosedimentación.

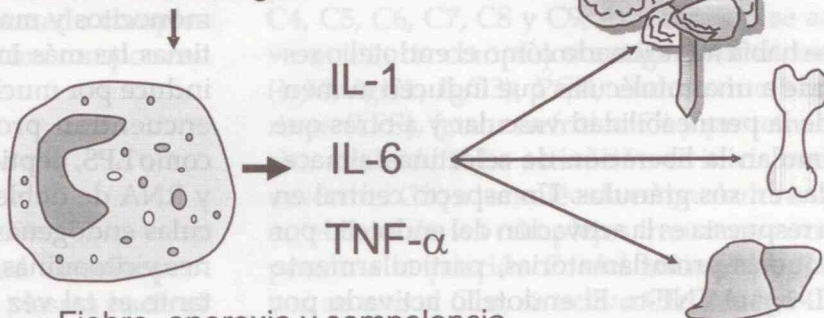
Se ha propuesto que la activación de la respuesta de fase aguda sistémica mejora la actividad inmune contra el agente agresor, al mismo tiempo que trata de controlar la inflamación para restablecer la homeostasis del organismo. El aumento de la temperatura corporal a 38-39°C favorece la producción de interferones tipo I y de varias funciones inmunes, entre ellas la actividad de los neutrófilos, de las células NK y de los linfocitos. El sueño que se produce durante la inflamación es de ondas lentas, con esto posiblemente se trata de mantener al organismo en un estado de reposo para concentrar toda su energía en la eliminación del agresor.

A continuación se enunciarán los efectos sistémicos más importantes de las citoquinas proinflamatorias producidas en el sitio de la agresión, en la medida que actúan de forma endocrina en el cerebro, hígado, médula ósea y glándula suprarrenal, para producir las manifestaciones sistémicas que acompañan la inflamación aguda (Figura 8).

Producción de fiebre, somnolencia y anorexia

La IL-1, el TNF- α y el IFN- α son pirógenos endógenos que actúan directamente sobre el hipotálamo, penetrando la barrera hematoencefálica a través del órgano vasculoso de la lámina propia y por la eminencia media o también enviando señales al cerebro por intermedio del nervio vago. En el endotelio hipotalámico estas citoquinas inducen la producción de PGE₂ la cual actúa sobre células de la glía estimulando en éstas un aumento en los niveles de AMPc, que a su vez actúa como neurotransmisor para activar terminales neuronales del centro termorregulador del hipotálamo. Como consecuencia de lo anterior se produce una vasoconstricción periférica, con lo cual se disminuye la pérdida de calor por la piel y se conserva el calor interno del cuerpo. Para el aumento de la temperatura corporal existen otros mecanismos que permiten la producción de calor como el incremento en la actividad metabólica hepática, la actividad del tejido pardo adiposo del cerebro y la contracción muscular manifestada por el temblor y escalofríos que

Activación de Monocitos/macrófagos



- Fiebre, anorexia y somnolencia
- Activación del eje HPA (corticosteroides)
- Producción de glóbulos blancos
- Activación del hepatocito (reactantes de fase aguda)

Figura 8. Efectos sistémicos de la inflamación. Las células del sistema fagocito mononuclear, al ser estimuladas producen citoquinas pro inflamatorias, las cuales, a través de una acción endocrina, actúan sobre diferentes órganos, que al ser activados producen mediadores responsables de las manifestaciones sistémicas de la inflamación.

se presentan asociados a estos cambios sistémicos.

Los mecanismos mediante los cuales la IL-1 y el TNF- α inducen sueño y anorexia, aún no se conocen; sin embargo, la pérdida del apetito podría explicarse mediante la inducción de leptina en el tejido adiposo, la cual cruza la barrera hematoencefálica y actúa sobre el hipotálamo para estimular segundos mediadores encargados de inhibir el hambre.

Activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Como se mencionó antes, la IL-1 y el TNF- α activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, efecto considerado como un aspecto esencial en la respuesta al estrés. En el hipotálamo, estas citoquinas estimulan la secreción de CRF, el cual induce, en las células de la hipófisis, la expresión del gen de la proopiomelanocortina

lo que lleva a la producción de endorfinas, MSH- α y ACTH; esta última, induce la producción de corticosteroides en la glándula suprarrenal. Adicional a este mecanismo, ambas citoquinas tienen un efecto directo sobre la corteza suprarrenal para inducir la síntesis de corticosteroides; esta última acción es dependiente de prostaglandinas.

Las moléculas generadas durante la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en su mayoría, tienen actividad inmunosupresora (Tabla 1). Los corticosteroides inhiben varios procesos de las respuestas inflamatoria e inmune como se verá más adelante cuando se revise el control farmacológico de la inflamación. La MSH- α controla la fiebre y la producción de PCR, inhibe la producción de TNF- α , de quimoquinas como IL-8 y MCP-1, la expresión de la iNOS y la migración de neutrófilos; pero de otro lado, induce producción de IL-10 por monocitos y macrófagos y esta, a su vez, inhibe la producción de TNF- α y de IL-12. El CRF regula la anorexia y el sueño inducidos por citoquinas e inhibe la síntesis de prostaglandinas. Las endorfinas, son analgésicos endógenos que ayudan en el control del dolor causado por la respuesta inflamatoria.

Producción de reactantes de fase aguda

Durante la respuesta de fase aguda ocurre un cambio en el patrón de síntesis de proteínas hepáticas; así se suministra una serie de com-

Molécula	Mejora	Suprime
CRF		Anorexia, sueño y síntesis de prostaglandinas
MSH- α	Producción de IL- 10	Fiebre, migración de neutrófilos, producción de: PCR, citoquinas proinflamatorias, quimoquinas, iNOS
Corticosteroides	Lipocortina - 1 Acción de citoquinas proinflamatorias en hígado	Producción de citoquinas proinflamatorias, expresión de moléculas de adhesión, expresión de HLA, migración de eosinófilos y basófilos, degranulación de mastocitos, liberación de ácido araquidónico

Tabla 1. Efecto de la activación del eje HPA

ponentes necesarios para eliminar el agente agresor, para limitar el daño tisular y para ayudar a la reparación tisular. La IL-6 tiene acción sobre el hepatocito modulando la producción de diferentes proteínas; por ejemplo, induce un aumento en la síntesis de PCR, proteína amiloide sérica A, ceruloplasmina, componentes del complemento (C3, C4), haptoglobina, α_1 -antitripsina, α_2 -macroglobulina, ferritina y fibrinógeno. De otro lado, se disminuye la expresión de albúmina, transferrina y α -fetoproteína. La IL-1 y el TNF- α , a menudo actúan de forma sinérgica con la IL-6 para inducir los cambios que se presentan en la concentración de las proteínas mencionadas. Hasta el momento se ha descrito un amplio número de mediadores que regulan la expresión de los genes de los reactantes de fase aguda. Estos se pueden dividir en cuatro categorías:

1. Citoquinas del tipo IL-6. Estas incluyen: IL-6, IL-11, LIF, oncostatina M y factor neurotrópico ciliar.

2. Citoquinas del tipo IL-1. Estas corresponden a IL-1 α , IL-1 β , TNF- α y TNF- β .

3. Glucocorticoides

4. Factores de crecimiento que incluyen insulina, factor de crecimiento de hepatocitos, FGF y TGF- β .

En general las citoquinas son las principales activadoras de la expresión de las proteínas de fase aguda, mientras que los glucocorticoides y los factores de crecimiento actúan fundamentalmente como moduladores de la acción de estas citoquinas.

También existe otra gran variedad de reactantes de fase aguda que se podrían categorizar de la siguiente forma:

1. Reactantes de fase aguda principales o mayores: proteína amiloide A del suero, PCR y componente amiloide P del suero.
2. Proteínas del complemento: C2, C3, C4, C5, C9, factor B, inhibidor de C1, proteína unidora de C4.
3. Proteínas de la coagulación: fibrinógeno, factor de von Willebrand.
4. Inhibidores de proteínasa: α 1-antitripsina, α 1-antiquimiotripsina, α 2-antiplasmina, cofactor II de heparina, inhibidor I del activador de plasminógeno.
5. Proteínas que unen metales: haptoglobina, hemopexina, ceruloplasmina, superóxido dismutasa dependiente de manganeso.
6. Otras proteínas: glicoproteína α 1-ácida, hemoxigenasa, MBP, proteína 1 de leucocito, lipoproteína, proteína unidora de lipopolisacárido.
7. Reactantes de fase aguda negativos: albúmina, pre-albúmina, transferrina, Apo I, Apo II, glicoproteína α 2-HS, inhibidor inter- α -tripsina, glicoproteína rica en histidinas.

De las moléculas enunciadas hay varias que participan en la destrucción de los microorganismos infectantes, en la limpieza de restos celulares extraños y propios y en la reparación del tejido lesionado; entre ellas están las proteínas del complemento y los reactantes mayores, particularmente la PCR. Por su parte, las proteínas de la coagulación, como el fibrinógeno, son esenciales para promover la reparación tisular. Los inhibidores de proteinasas neutralizan las hidrolasas liberadas por las células fagocíticas que infiltran los tejidos lesionados y de esta manera ayudan a controlar la cascada de eventos enzimáticos asociados con la respuesta inflamatoria. Las proteínas unidoras de metales ayudan a evitar la pérdida de hierro durante la injuria, limitan el acceso al hierro por parte de los microorganismos y también actúan como barridores de radicales de oxígeno producidos por la activación de células proinflamatorias.

La mayoría de los reactantes de fase aguda incrementan su expresión solo unas cuantas veces por encima de sus valores normales; sin embargo, los reactantes mayores de fase aguda aumentan su expresión alrededor de 1000 veces. Este incremento parece ser específico de especie, pues en el humano los niveles de PCR se incrementan desde 1 μ g/ml hasta 1 mg/ml dependiendo de la severidad y duración del evento inflamatorio, mientras que el componente P amiloide del suero se encuentra en una concentración alrededor de 30 μ g/ml y permanece constante durante la inflamación. Por el contrario, en otros mamíferos la proteína que presenta el mayor incremento es el componente P amiloide del suero mientras que la PCR permanece constante.

La PCR y el componente P amiloide del suero son proteínas que tienen una estructura pentamérica de subunidades idénticas, por lo que se denominan pentraxinas. Aunque la PCR fue identificada inicialmente por su capacidad de unión al polisacárido C del *Streptococcus pneu-*

moniae para actuar como opsonina, tiene la capacidad de activar el complemento por la vía clásica; estas funciones permiten modular la respuesta de células de la inmunidad innata, particularmente polimorfonucleares neutrófilos, monocitos células NK y plaquetas. Además, esta proteína se une a cromatina, histonas y ribonucleoproteínas nucleares pequeñas, lo que le permite realizar una función de barrido del tejido necrótico durante la inflamación para prevenir, al menos en parte, la generación de una respuesta autoinmune contra antígenos nucleares. Por su parte, el componente P amiloide del suero es constituyente de todos los depósitos de amiloide; es componente normal de las membranas basales y tiene una actividad biológica similar a la PCR, pues se une a cromatina, histonas y DNA, y es capaz de activar la vía clásica del complemento por medio de la unión a C1q. Finalmente, la PAAS es el nombre dado a una familia de proteínas polimórficas, entre las cuales se han descrito dos que hacen parte de la respuesta de fase aguda que son casi idénticas entre sí y otra que se expresa constitutivamente y cuyos niveles se incrementan poco durante la inflamación. Las PAAS son apolipoproteínas que se asocian rápidamente con la fracción 3 de la lipoproteína de alta densidad (HDL-3), lo que al parecer aumenta la unión de HDL-3 a los macrófagos y de esta manera favorecería la ingestión de colesterol y de restos de lípidos liberados por la necrosis tisular en el sitio de la lesión. Además, en modelos experimentales se ha demostrado que la PAAS disminuye la fiebre producida por IL-1 y TNF- α , posiblemente por su capacidad de inhibir la producción de PGE₂ en el hipotálamo; también regula negativamente la activación plaquetaria por la trombina y la explosión respiratoria de los neutrófilos.

La MBP, en forma idéntica a la PCR, interviene en la eliminación del agresor activando complemento y mediando fagocitosis; ya sea directamente como opsonina, o indirectamente

Molécula	Efecto
Proteína C reactiva	Activa complemento Opsoniza
Proteína que une manosa	Activa complemento Opsoniza
α 1-anti tripsina	Neutraliza proteasas Controla remodelación de tejido conectivo
α 2-macroglobulina	Neutraliza proteasas Controla remodelación de tejido conectivo
Ceruloplasmina	Barredor de anión superóxido
Haptoglobina	Contribuye a la eliminación de hemoglobina libre
Fibrinógeno	Aumenta eritrosedimentación Contribuye a la reparación tisular

Tabla 2. Efecto de los reactantes de fase aguda al activar el complemento. La ferritina une hierro, lo cual previene la pérdida de este elemento y al mismo tiempo limita su utilización por las bacterias. La α ₁-antitripsina y la α ₂-macroglobulina neutralizan las proteasas liberadas por neutrófilos y eosinófilos (elastasa, catépsina G y proteína catiónica de eosinófilos); también intervienen en la reparación tisular depositándose sobre fibras elásticas recién formadas para controlar la remodelación del tejido conectivo. La ceruloplasmina por su parte, tiene la capacidad de actuar como barredor del O₂⁻. La haptoglobina se une a la hemoglobina liberada por los glóbulos rojos destruidos en el proceso inflamatorio; así, el complejo hemoglobina-haptoglobina es depurado en el sistema retículo endotelial. El fibrinógeno contribuye a la reparación tisular y es el responsable del aumento en la eritrosedimentación (Tabla 2).

Leucocitosis

Otro efecto de la respuesta inflamatoria de fase aguda es la leucocitosis que se produce por acción de citoquinas como IL-1 y TNF- α que promueven la liberación de leucocitos maduros de la médula ósea. Además, la IL-1 induce la producción de factores estimuladores de colonias, particularmente de GM-CSF y G-CSF en células del estroma de la médula ósea, los cuales activan la generación de nuevos leucocitos.

Aumento en la eritrosedimentación

Como consecuencia de la producción de reactivos de fase aguda especialmente fibrinógeno, los eritrocitos se adhieren unos a otros formando lo que se conoce como pilas de monedas o fenómeno de "Ruleaux", esto hace que la velocidad de sedimentación de los eritrocitos se incremente. Este parámetro de laboratorio es considerado como un marcador de inflamación junto con los niveles aumentados de fibrinógeno o de PCR.

Otras moléculas con acción anti inflamatoria

Existen otras moléculas que controlan la inflamación aguda y que no han sido consideradas como productos de la respuesta de fase aguda sistémica; entre ellas se encuentran el IL-1Ra, citoquinas como la IL-10 y el TGF- β (Tabla 3) y derivados del ácido araquidónico como las lipoxinas.

El IL-1Ra es producido por monocitos y macrófagos activados, es una molécula estructu-

Citoquina/antagonista	Suprime
IL-1	Síntesis de citoquinas proinflamatorias Producción de iNOS Expansión de células Th1
TGF- β	Síntesis de citoquinas proinflamatorias Hematopoyesis Activación de linfocitos T
IL-1Ra	Acción de la IL-1

Tabla 3. Efecto supresor de citoquinas e IL1-RA

ralmente semejante a la IL-1 pero biológicamente inactiva, actúa como regulador de IL-1 compitiendo con esta citoquina por su receptor. La IL-10 producida por monocitos y macrófagos activados es un regulador negativo de la producción de citoquinas proinflamatorias y de iNOS ; además, regula negativamente la subpoblación de linfocitos T CD4 Th1. Aunque en el sitio de la agresión el TGF- β promueve la inflamación, sistémicamente actúa como una molécula anti inflamatoria y mediadora de la reparación tisular (cicatrización y angiogénesis). Esta citoquina es producida por plaquetas, macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, células endoteliales, osteoclastos y astrocitos; inhibe la síntesis de IL-1, TNF- α y GM-CSF, suprime la hematopoyesis al inhibir la proliferación de células progenitoras, induce síntesis de IL-1Ra y aumenta la síntesis de proteínas de la matriz. Las lipoxinas que se producen por acción de lipoxigenasas sobre los leucotrienos, tienen un efecto inhibitorio sobre la adhesión y la quimiotaxis de neutrófilos.

DAÑO TISULAR PRODUCIDO POR LA RESPUESTA INFLAMATORIA AGUDA

Una respuesta benéfica como es la inflamación, que se activa para controlar la agresión, tiene efectos colaterales deletéreos para el organis-

mo. Tal vez la consecuencia más nociva es la necrosis tisular debido a la toxicidad de las diversas moléculas que se liberan en el tejido sobre el cual se activa la respuesta inflamatoria, muchas veces comprometiendo seriamente el órgano afectado. El tejido sufre necrosis por acción de las proteasas y agentes oxidantes, liberados por leucocitos y otras células activadas en el foco inflamatorio. Por acción de la colagenasa y la gelatinasa se degrada el colágeno de la matriz extracelular, la colagenasa es activada por la catepsina G, esta última en conjunto con la proteinasa-3, destruye la laminina de las membranas basales. La elastasa daña las fibras de elastina del tejido conectivo y los metabolitos del oxígeno (O_2 , H_2O_2 , OH, OCl, cloraminas) y del nitrógeno (ON, peroxinitritos y nitrosaminas) oxidan todo tipo de moléculas tisulares. Las citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6 también pueden contribuir al daño de los tejidos; directamente, el TNF- α tiene actividad citotóxica e indirectamente activa macrófagos, que son los responsables de la destrucción de cartílago y del hueso que se observa en algunos procesos inflamatorios. Finalmente, el daño endotelial producido por la activación del complemento y de la coagulación puede llegar a necrosar un órgano por obstrucción del flujo sanguíneo como ocurre en el rechazo hiperagudo de un aloinjerto.

Una de las situaciones más críticas para el organismo que se presenta como consecuencia de la respuesta inflamatoria es el síndrome de respuesta inflamatoria. Se trata de una inflamación sistémica por lo general fatal, mediada básicamente por TNF- α e IL-1, citoquinas inducidas por LPS de bacterias Gram negativas, por exotoxinas de bacterias Gram positivas que actúan como superantígenos o por el virus del dengue. Para el desarrollo de esta respuesta, los agentes infecciosos y/o los productos de éstos y las citoquinas deben tener acceso a la circulación sanguínea (Figura 9). El LPS es un

potente activador de monocitos, macrófagos y células endoteliales. En las dos primeras células induce la producción de IL-1 y TNF- α , las cuales estimulan la producción de moléculas de adhesión, quimoquinas, PAF y prostaglandinas por el endotelio. La diseminación de la respuesta inflamatoria conduce a la activación del sistema fagocito mononuclear al igual que el tejido endotelial de todo el organismo. Las altas concentraciones de IL-1 y en especial de TNF- α inducen actividad procoagulante y expresión de iNOS en el endotelio. Se produce coagulación intravascular diseminada con agotamiento de los factores de la coagulación, lo cual puede originar hemorragias en diferentes órganos. La expresión de iNOS en el endotelio conduce a la síntesis de altas concentraciones de ON, el cual es liberado en forma sostenida, a diferencia del ON fisiológico que se libera en pulsos y en baja concentración. La potente actividad vasodilatadora del ON facilita la extravasación de líquido del plasma, lo cual lleva a una caída de la presión sanguínea y a una falta de perfusión de los órganos lo que se traduce en daño de los mismos y finalmente, el paciente entra en choque.

Los mediadores responsables de la respuesta inflamatoria sistémica provocada por exotoxinas del tipo superantígeno, son las mismas moléculas que se producen por acción del LPS; la diferencia está en el mecanismo que lleva a la producción de estos mediadores. Los superantígenos no activan directamente a los macrófagos como lo hace el LPS; estas moléculas se unen simultáneamente a las proteínas del CMH clase II expresadas en los monocitos y macrófagos y a la cadena β del TCR de algunas clonas de linfocitos T. La unión del superantígeno con ambas moléculas ocurre por fuera del sitio de unión de los antígenos convencionales. Esta interacción entre el linfocito T y la CPA activa directamente a los linfocitos T y a las células del sistema fagocito mononuclear; además, estas últimas también son activadas

por el $\text{IFN-}\gamma$ producido por los linfocitos T activados. Los monocitos y macrófagos activados liberan las citoquinas responsables de las manifestaciones del choque tóxico. En el caso del dengue hemorrágico, el virus y los complejos inmunes que se forman entre el virus y la IgG específica activan directamente a las células del sistema fagocito mononuclear a producir grandes cantidades de IL-1 y $\text{TNF-}\alpha$, que van a desencadenar las manifestaciones del choque hipovolémico, coagulación intravascular diseminada y hemorragias.

INFLAMACIÓN CRÓNICA

Hay cierto tipo de agresores que no pueden ser controlados fácilmente y la respuesta inflamatoria se prolonga por meses o incluso años. Estos agentes agresores pueden ser material inerte como asbesto, sílice o una prótesis o pueden ser microorganismos que se replican muy lentamente en el interior de las células como el *Mycobacterium tuberculosis*, algunos hongos y ciertos parásitos, los cuales producen un tipo de respuesta granulomatosa. La respuesta inflamatoria también puede persistir como consecuencia del estrés emocional, como es el caso de la gastritis y la colitis ulcerativa, en las que neuropéptidos como la SP y el VIP se liberan continuamente por las terminaciones nervio-

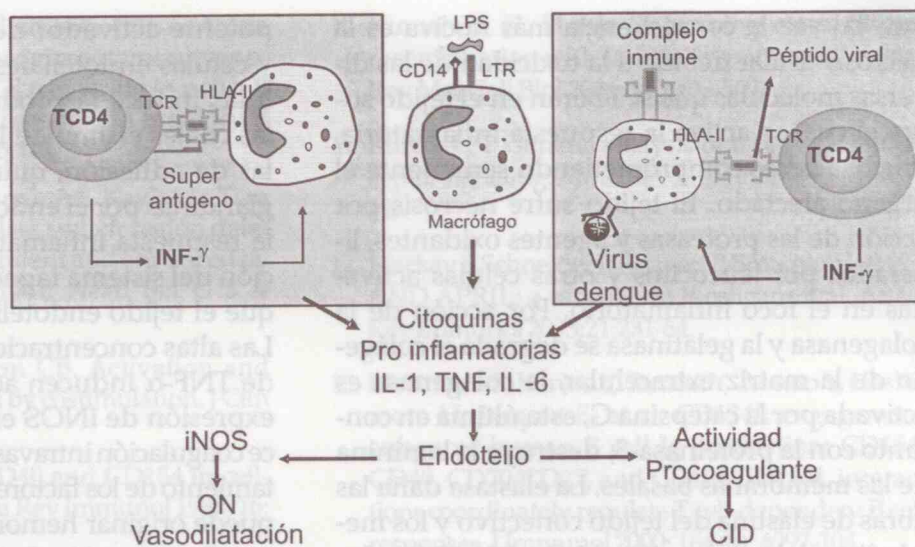


Figura 9. Mecanismos inductores de la respuesta inflamatoria sistémica. La respuesta inflamatoria sistémica se presenta por acción de citoquinas pro-inflamatorias, las cuales inducen al endotelio vascular a sintetizar mediadores que producen vasodilatación y coagulación intravascular. Existen diferentes vías que llevan a la producción exagerada de estas citoquinas, como son: 1. La activación de linfocitos T, monocitos y macrófagos por superantígenos. 2. La activación de monocitos, macrófagos y células endoteliales, por lipopolisacárido. 3. La superactivación de monocitos y macrófagos directamente por un agente infeccioso y concomitantemente por complejos inmunes formados por anticuerpos unidos al agresor.

sas que inervan el estómago y el intestino, lo cual conduce a la degranulación de mastocitos con los efectos inflamatorios que tienen estas células. Igualmente, la inflamación se puede perpetuar por una falla en los mecanismos que regulan la respuesta inmune, como es el caso de una enfermedad autoinmune.

Algunas veces la respuesta inflamatoria aguda se perpetúa y los intentos de reparación del daño tisular producen fibrosis, lo cual en muchas ocasiones termina remplazando porciones importantes del tejido normal por un tejido no funcional, con secuelas severas para la fisiología normal del órgano afectado, por

ejemplo riñón, corazón, cerebro, pulmón, articulación, córnea, etc. En otras ocasiones se produce una reacción granulomatosa mediada por linfocitos T y macrófagos activados, la cual es característica de las infecciones por microorganismos intracelulares como el *Mycobacterium tuberculosis*. En el caso de una tuberculosis pulmonar se forma una estructura inflamatoria (granuloma) en el parénquima pulmonar que trata de confinar la infección a este órgano evitando su diseminación. Rodeando el granuloma se encuentran linfocitos T activados, macrófagos activados, células epiteliales y células gigantes multinucleadas (macrófagos fusionados) y en el centro hay un material caseoso (tipo queso) constituido por micobacterias vivas y muertas, células inmunes destruidas y más macrófagos activados; estos últimos, al tratar de destruir la micobacteria, también producen factores de crecimiento que promueven fibrosis. Con el tiempo el granuloma se calcifica pero en su interior pueden quedar bacterias vivas latentes que pueden reactivarse cuando las defensas mediadas por linfocitos T se disminuyen en el organismo.

CONTROL FARMACOLÓGICO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

A pesar que el organismo activa sus propios mecanismos reguladores del proceso inflamatorio, esto no es suficiente, sobre todo cuando se presentan respuestas inflamatorias bastante agresivas que pueden llevar a la muerte, como por ejemplo una crisis asmática, o cuando se produce un daño irreversible severo de órganos como en las enfermedades autoinmunes o en el caso de una respuesta exagerada frente a un agente infeccioso como es el caso del choque séptico que afecta profundamente la homeostasis del individuo. Esta inflamación que no es controlada por el propio organismo requiere de una intervención con agentes anti

inflamatorios exógenos. Existen varios fármacos para este propósito, los cuales han sido clasificados en dos categorías: anti inflamatorios no esteroideos y anti inflamatorios esteroideos (corticosteroides). Para su adecuada utilización es esencial que el personal de salud conozca sobre sus mecanismos de acción, por lo cual se hará una breve mención a este aspecto.

Anti inflamatorios no esteroideos

Los AINES ejercen su acción básicamente en el control de la respuesta inflamatoria mediada por prostaglandinas y leucotrienos. En el caso de las prostaglandinas, estos fármacos inhiben la acción de COX. Algunos medicamentos como la aspirina, la indometacina, el acetaminofén, el ibuprofeno y el piroxicán inhiben tanto la COX1 como la COX2; mientras que otros como las furanonas con sustitución de diaril (rofecoxib), los pirazoles con sustitución de diaril (celecoxib), los ácidos indolacéticos (etodolac) y las sulfonanilidas (nimesulida) inhiben específicamente la COX1. De otro lado, existen medicamentos que inhiben tanto la producción como la acción de los leucotrienos. En el primer caso, está el zileuton (ZYFLO) que inhibe la lipoxigenasa y en el segundo caso están el zafirlukast (ACHÓLATE) y el montelukast (SINGULAIR), los cuales actúan como antagonistas de receptores de leucotrienos y el pranlukast (ALZAIRE) que inhibe la unión de LTC₄, LTD₄ y LTE₄ a sus receptores. En la Figura 10 se muestran los sitios de acción de estos fármacos.

Anti inflamatorios esteroideos

Los corticosteroides son los anti inflamatorios e inmunosupresores más potentes que existen; sin embargo, debido a sus graves efectos colaterales deben ser utilizados bajo un riguroso

control médico. Su utilización está indicada para el control de la inflamación cuando ésta no puede ser detenida con anti inflamatorios no esteroideos. Su acción anti inflamatoria incluye varios mecanismos como inhibición de la transcripción de los genes que codifican para COX1, COX2 y fosfolipasa A₂ inducida por citoquinas, inhibición de la degranulación de mastocitos, inhibición de la expresión de moléculas de adhesión endotelial y leucocitaria, al igual que de la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos, también inhiben la producción de metaloproteinasas (colagenasa y estromelisin), de iNOS y de citoquinas. Adicionalmente, los corticosteroides inducen la producción de lipocortina (un inhibidor de la fosfolipasa A₂) y promueven la síntesis de las citoquinas anti inflamatorias IL-10 y TGF-β por los linfocitos Th2. Adicionalmente, estimulan en el hígado la acción de las citoquinas pro inflamatorias favoreciendo la producción de reactantes de fase aguda, entre ellos, moléculas moduladoras de la inflamación, como se mencionó anteriormente.

Debido al pleiotropismo de los corticosteroides es importante mencionar su mecanismo de acción. El receptor de corticosteroides se encuentra en el citoplasma de las células asociado a la proteína del choque térmico HSP90 y a la inmunofilina p56. Al unirse a su ligando se forman homodímeros que penetran al núcleo y modulan positivamente la transcripción de genes gracias a la unión a elementos de respuesta de glucocorticoides en el DNA. Además, el receptor de glucocorticoides activado por ligando inhibe la transcripción mediada por los factores de trans-

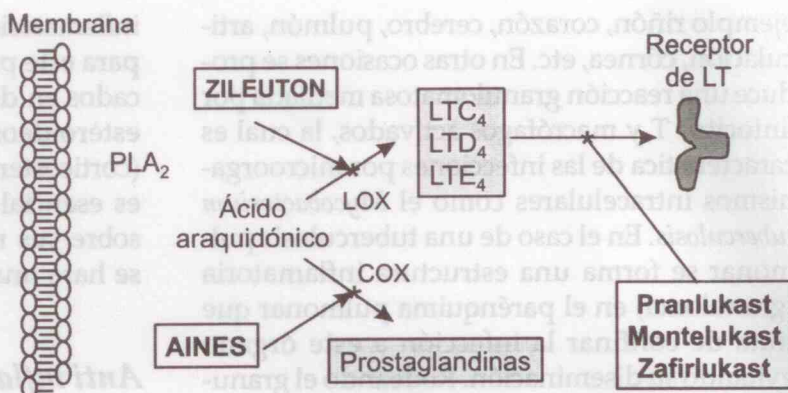


Figura 10. Control farmacológico de las prostaglandinas y leucotrienos. La producción de prostaglandinas y leucotrienos, al igual que la acción de estos últimos, pueden ser controlados terapéuticamente. Medicamentos como los AINES y el Zileuton inhiben la producción de prostaglandinas y leucotrienos, respectivamente. El Pralukast, Montelukast y Zafirlukast, bloquean la unión de los leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) a sus receptores.

cripción AP-1 y NF-κB. También aumenta la producción de la proteína inhibidora IκBα que al unirse al NF-κB en el citoplasma bloquea su translocación al núcleo; adicionalmente, promueve la reasociación del NF-κB libre con el IκBα. Por todo lo anterior disminuye la transcripción de moléculas pro inflamatorias.

REPARACIÓN DEL TEJIDO LESIONADO

Una vez se logra controlar la inflamación, se procede a la reparación del tejido lesionado, lo cual ocurre por medio de factores de crecimiento liberados por las mismas células que se activan en el foco inflamatorio. El proceso de reparación involucra síntesis de matriz extracelular, organización de esa matriz sobre la cual proliferan células epiteliales y fibroblastos, además se produce regeneración de vasos sanguíneos y finalmente remodelación del tejido reparado.

La matriz extracelular está constituida por colágeno, elastina, glucoproteínas (fibronectina y laminina) y glucosaminoglicanos (sulfato de heparán). El colágeno es producido por fibroblastos, mientras que la fibronectina es producida por los fibroblastos, el endotelio y los macrófagos. Los principales inductores de colágeno y fibronectina son el TGF- β , la IL-1 y el TNF- α . Cuando hay daño y activación de la coagulación, el fibrinógeno extravasado del plasma contribuye en la reparación del tejido, mediante la formación de una matriz de fibrina que actúa como estroma provisional para el anclaje de otras moléculas, de fibroblastos y de células endoteliales en crecimiento. Hay varios factores que inducen migración de los fibroblastos hacia el sitio de la reparación, son principal-

mente la IL-1, el TNF- α , el PDGF y el TGF- β . El PDGF es producido por plaquetas, macrófagos y células endoteliales. La proliferación de fibroblastos es estimulada por IL-1, TNF- α y FGF. La regeneración de vasos sanguíneos se realiza por acción de IL-1, TNF- α , FGF y VEGF, que es producido por el endotelio; estos factores estimulan migración y proliferación de células endoteliales. Además, en la remodelación del tejido conectivo intervienen metaloproteinasas (colagenasa, gelatinasa), α_1 -antitripsina y α_2 -macroglobulina, estas últimas depositándose sobre fibras elásticas recién formadas. El resultado neto de las acciones de los factores de crecimiento y de las metaloproteinasas es la cicatrización normal, ojalá no muy diferente al tejido circundante, estética y funcionalmente.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Brown NJ, Roberts LJ. Histamina, bradicinina y sus antagonistas. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol I, Décima ed., México: Mc Graw Hill 2003: 655-95
2. Chan ESL, Cronstein BN. Drugs that modulate the immune response. In: Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, Cantor H Samters's Immunologic Diseases, sixth ed, vol II, Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins, 2001: 1213-23.
3. Collins T. Inflamación aguda y crónica. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. Sexta ed., Madrid: Mc Graw Hill 2000: 53-93
4. Cotran RS, Briscole DM. Endothelial cells in inflammation. In: Kelly W, Starris E, Ruddy S, Sledge C. Rheumatology 5ª ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 183-98
5. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Reparación de los tejidos: proliferación celular, fibrosis y curación de las heridas. Patología estructural y funcional. Sexta ed., Madrid: Mc Graw Hill 2000: 95-120
6. Dayer JM, Arend WP. Cytokines and growth factors. In: Kelly W, Starris E, Ruddy S, Sledge C. Rheumatology 5ª ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 267-86
7. Mortensen RF, Zhong W. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. J Leukocyte Biol 2000; 67: 495-500
8. Roberts LJ, Morrow JD. Analgésicos, antipiréticos y anti inflamatorios y fármacos anti gotosos. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol I, décima ed., México: Mc Graw Hill 2003: 697-742
9. Udem BJ, Lichtenstein LM. Fármacos utilizados para el tratamiento del asma. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol I, décima ed., México: Mc Graw Hill 2003: 743-64
10. Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: Complexity in action. Annu Rev Immunol 2002; 20: 825-52
11. Walport MJ. Complement. N England J Med 2001; 344: 1058-66
12. Walport MJ. Complement. N England J Med 2001; 344: 1140-44
13. Webster JL, Tonelli L, Stenberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. Annu Rev Immunol 2002; 20: 125-63.