

# Inflamación Musculoesquelética. Estado del Arte

---

**Cecilia Sepúlveda C.**

Médico Internista e Inmunólogo  
Hospital Clínico U. de Chile

La inflamación es un mecanismo esencial de defensa. Constituye la respuesta de los tejidos vivos a la injuria y es responsable de muchos de los síntomas y signos que la caracterizan, en diversas enfermedades que afectan al sistema musculoesquelético.

Es un proceso patológico altamente complejo, aún no bien comprendido, que ocurre sólo en tejidos vascularizados. En ella participa una variedad de tejidos, células y moléculas. Varios mediadores parecen coordinar la infiltración celular, la proliferación, los cambios tisulares y aun la destrucción de los tejidos que se produce durante la inflamación.

La inflamación es esencial para proteger al individuo de la agresión por microorganismos patógenos y en la reparación de heridas causadas por injuria física o química. La reparación de los tejidos dañados es parte integral de la inflamación, después de la eliminación y control de la injuria.

En algunas formas de injuria tisular, la reparación es el principal beneficio que se logra como resultado de la inflamación, como ocurre, por ejemplo, con las heridas quirúrgicas. En otros casos, tales como las infecciones bacterianas agudas, los microorganismos invasores son eliminados y el proceso se resuelve con escaso daño tisular. En otras infecciones, sin embargo, la eliminación de los microorganismos puede ser acompañada de destrucción tisular significativa. Esto puede ocurrir en artritis séptica, con destrucción del cartílago articular. Frecuentemente en enfermedades inflamatorias del sistema musculoesquelético la destrucción tisular y el intento de reparación pueden ocurrir en presencia de inflamación crónica de causa desconocida o incierta, sin microorganismos o material extraño aparente.

Un objetivo principal de la terapia en enfermedades en las que la inflamación es un componente importante o principal, es un adecuado control de ésta, por lo que el conocimiento cada vez

más detallado de su patogénesis puede llevar a sentar las bases racionales de formulación de nuevos y más efectivos agentes terapéuticos.

El objetivo de este artículo es revisar algunos de los mediadores y células que participan en forma destacada en la inflamación y que, por lo tanto, se cree que son importantes en su patogenia.

## Inflamación aguda y crónica

La inflamación puede ser aguda o crónica, aunque esta división es arbitraria y elementos característicos de una u otra forma pueden estar presentes en algún momento de la evolución. La inflamación aguda usualmente evoluciona hacia formas crónicas, con o sin una fase de reparación. La inflamación crónica puede ya sea seguir a la inflamación aguda o puede caracterizar la reacción desde el comienzo.

La respuesta inicial es usualmente aguda, comprendiendo una fase vascular, en la que los neutrófilos y/o las células cebadas son los elementos celulares más prominentes. La inflamación crónica, habitualmente de más larga duración, se caracteriza tanto por la presencia de células mononucleares (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas) como por la proliferación de fibroblastos del tejido conectivo.

## Fases vascular y celular de la inflamación

Hay un periodo transitorio de vasoconstricción que acompaña a la injuria, que es seguido de vasodilatación arteriolar. Subsecuentemente se produce un aumento de la permeabilidad de la microcirculación, con separación de las uniones entre las células endoteliales, lo que permite una exudación de plasma al espacio extravascular. La salida de plasma lleva a un aumento de la viscosi-

dad de la sangre y estasis de los eritrocitos. Enseñada los leucocitos adhieren al endotelio, proceso llamado marginación, migran por los espacios entre las células endoteliales y atraviesan la membrana basal al espacio extravascular (Figura 1).

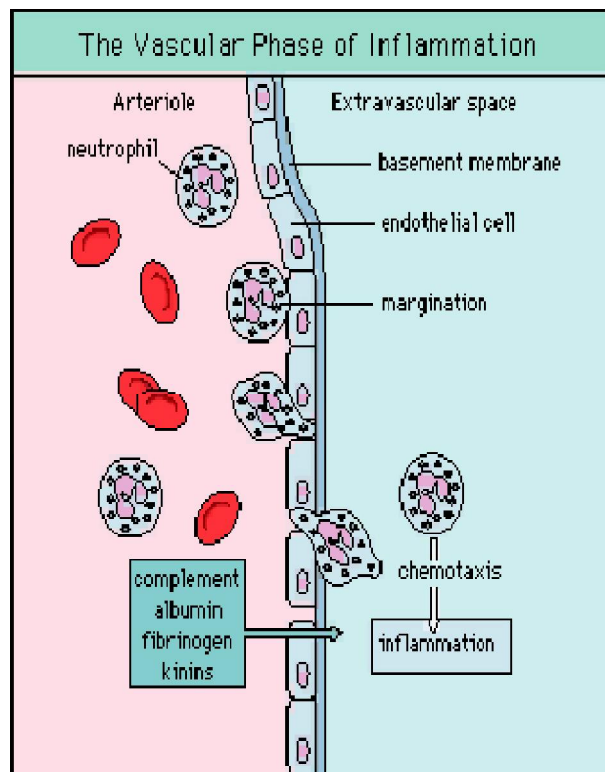


Figura 1.

## Células de la inflamación

La inflamación requiere la participación de varios tipos de leucocitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células cebadas, monocitos y linfocitos. La mayoría llega al sitio de inflamación a través de la circulación, junto con componentes del plasma que también contribuyen.

**Neutrófilos.** Los neutrófilos son las células predominantes en la inflamación aguda, especialmente en infecciones bacterianas. También su presencia es muy importante en vasculitis y en el líquido sinovial reumatoide. Los neutrófilos y otros leucocitos son guiados a los sitios de inflamación por proteínas de superficie celular llamadas "moléculas de adhesión", las cuales interactúan con ligandos presentes en las células endoteliales y en sitios extravasculares (Tabla 1).

### Tabla 1. CELULAS DE LA INFLAMACION: NEUTROFILOS

- Predominan en inflamación aguda, vasculitis, fluido sinovial reumatoide
- Son guiados por moléculas de adhesión que interactúan con ligandos en células endoteliales y sitios extravasculares
- Son atraídos por agentes quimiotácticos
- Fagocitan o no, degradan material, liberan enzimas, producen mediadores

Los neutrófilos son atraídos a los sitios de inflamación por agentes quimiotácticos. Estas células tienen receptores de superficie para el fragmento C3b del complemento y para la porción Fc de la IgG. Partículas recubiertas de C3b y/o de IgG (opsoninas) pueden ser fagocitadas más eficientemente por estas células. El material ingerido es entonces degradado por enzimas que contienen los neutrófilos en sus lisosomas. Tienen dos tipos principales de gránulos lisosomales: los azurófilos, que contienen elastasa, catepsina G, glicosidasa y lisozima, y los específicos, que contienen colagenasa, lisozima y lactoferrina. En la fagocitosis, los lisosomas se fusionan con la vesícula fagocítica que contiene el material ingerido y descargan sus componentes enzimáticos en la vacuola. Sin embargo, los neutrófilos pueden también descargar su contenido lisosomal en los tejidos, lo cual puede llevar a injuria y muerte celular. Esto puede ocurrir durante la fagocitosis o cuando la célula se encuentra con sustancias tales como complejos inmunes fijados a superficies que no pueden ser fagocitadas. Durante este proceso el neutrófilo produce, además, radicales libres del oxígeno, metabolitos que pueden contribuir a la injuria tisular.

**Macrófagos.** Son una de las células más importantes en la inflamación. Son especialmente importantes en la inflamación crónica y juegan un rol crucial en las enfermedades reumáticas crónicas, tales como la artritis reumatoidea (AR). Proviene de la médula ósea, son de larga sobrevivencia y en los tejidos se diferencian a macrófagos. Los

macrófagos tienen varias funciones y producen varias moléculas activas. Entre sus funciones están la fagocitosis y la digestión de material ingerido. Moléculas solubles como complejos inmunes pueden ser internalizadas por los macrófagos (proceso de pinocitosis). Entre las enzimas que liberan para destruir el material fagocitado se encuentran la lisosoma, proteinasas neutras, incluyendo activador del plasminógeno, elastasa y colagenasa, También producen citoquinas, como IL-1, TNF- $\alpha$  y algunos componentes del complemento. Una vez que se activan producen moléculas reactivas del oxígeno, incluyendo radicales libres, y varios eicosanoides, como prostaglandina E2, prostaciclina, tromboxano A2 y leucotrienos B4. Además, los macrófagos tienen un rol principal en la respuesta inmune, funcionando como células presentadoras de antígeno (CPA). Los macrófagos procesan los antígenos y los presentan a las células T específicas, en el contexto de las moléculas MHC (Tabla 2).

**Tabla 2. CELULAS DE LA INFLAMACION: MACROFAGOS**

- Inflamación crónica, cruciales en AR y otras enfermedades musculoesqueléticas
- Son monocitos diferenciados en los tejidos
- Fagocitan y degradan material
- Enzimas: lisozima, proteinasas neutras, elastasa, colagenasa, etc.
- Mediadores: IL-1, TNF-g, C, radicales oxígeno, PG y leucotrienos
- Rol clave en Respuesta Inmune: son células presentadoras de antígenos

**Linfocitos.** Estas células identifican los antígenos (Ag) extraños y propios a través del reconocimiento específico mediado por sus receptores, y también participan en las respuestas efectoras que llevan a la eliminación de los antígenos (inmunidad celular). En respuesta al antígeno, las células B se activan, proliferan y se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos (Ac). Las células T pueden ser células T CD4+, productoras de citoquinas, y células T CD8+, que actúan por citotoxicidad (Tabla 3).

**Tabla 3. CELULAS DE LA INFLAMACION: LINFOCITOS**

- Células T CD4+: cooperan con células B, aumentan hipersensibilidad retardada y activan macrófagos
- Células T CD8+: citolíticas, supresoras de respuestas inmunes
- Células B: producen Ac
- Células *natural killer*: citolisis natural, citoquinas

Las células T contribuyen por varias vías a la inflamación. Las células T CD4+ facilitan las reacciones inmunes, induciendo la activación y diferenciación de las células B a través de la secreción de ciertas citoquinas, tales como IL-2, IL-4 e IL-5. También secretan interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) que activa a los macrófagos e induce la expresión de moléculas MHC, IL-3 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), los cuales promueven la generación y diferenciación de células que participan en la inflamación y en la reparación, a partir de las células troncales de la médula ósea.

Las células T CD8+ llevan a cabo dos funciones importantes. Causan citolisis de las células que expresan Ag asociados a moléculas MHC clase I y son importantes tanto en la defensa contra células infectadas con virus como en el rechazo de alo-Ag. La otra función principal de estas células es la supresión general de las respuestas inmunes.

**Células natural killer.** Estas células son también importantes en la inflamación, reconocen y eliminan células infectadas por virus y células neoplásicas sin que medie un reconocimiento específico; estas células actúan a través de la citolisis natural y produciendo citoquinas que activan macrófagos y otras células.

Otra subpoblación de células T comprende células que expresan un receptor para el Ag que tienen cadenas gamma/delta, en lugar de cadenas alfa/beta, como ocurre normalmente.

## Mediadores de la inflamación

La coordinación de la respuesta vascular y celular y otros eventos que ocurren en la inflamación depende de varios mediadores activados. Estos derivan ya sea del plasma, de células inflamatorias migratorias y de células que forman parte de las paredes vasculares y otros tejidos en los sitios de la inflamación. Se presentan a continuación algunos de los más relevantes en el proceso inflamatorio (Tabla 4).

Tabla 4. MEDIADORES DE LA INFLAMACION
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducen y modulan el proceso</li> <li>• Son mediadores de bajo PM, también moléculas más grandes, como enzimas</li> <li>• Producidos por células inflamatorias y células residentes tisulares, también en plasma</li> <li>• Su síntesis y liberación ocurren como resultado de señales precisas, usualmente interacción con receptores específicos</li> </ul>

**Complemento.** Forma parte de la inmunidad innata y es un sistema que comprende más de 20 proteínas que circulan en el plasma en forma inactiva. Estos se activan en forma secuencial a través de procesos proteolíticos mediados por los mismos componentes del sistema, que actúan como proteasas activas. Este sistema tiene tres funciones importantes: la activación de células inflamatorias, la citólisis de células infectadas con microorganismos y la opsonización de material extraño para facilitar su remoción por fagocitosis.

Para realizar estas funciones, la activación del sistema del complemento ocurre por tres mecanismos principales: vía alterna, vía clásica y vía de las lectinas. Todas culminan en la activación del factor C3, el cual puede actuar ya sea como opsonina o activando el resto del sistema al actuar proteolíticamente sobre el factor C5, lo cual lleva a la formación del complejo de ataque a la membrana, capaz de destruir células (Figura 2).

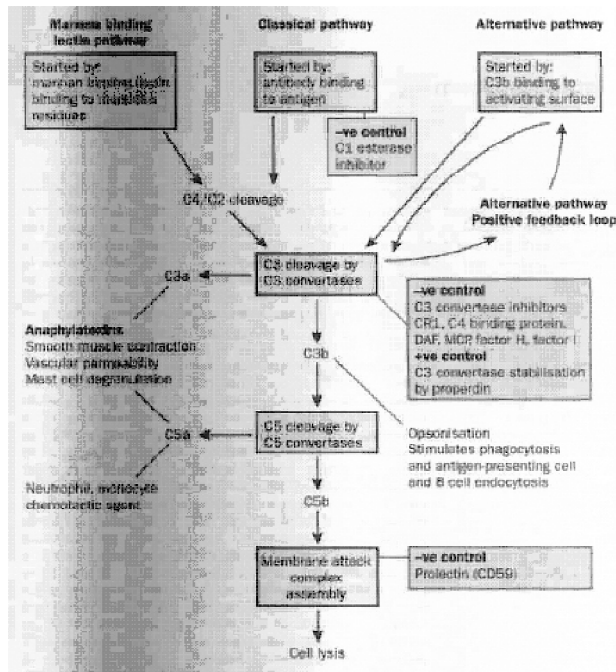


Figura 2.

La activación de la vía clásica se inicia cuando complejos Ag-Ac activan C1. C1 activo actúa tanto sobre C4 como sobre C2, formando el complejo activo C4bC2b, el cual es una C3 convertasa capaz de actuar sobre C3, fragmentándolo en C3a y C3b. El C3b se une a receptores presentes en las membranas de los PMN, eosinófilos y macrófagos, facilitando la adherencia y la fagocitosis de bacterias y otras partículas. Además, C3b forma un complejo con la C3 convertasa C4bC2b, formando a su vez una proteasa específica, que es la C5 convertasa, capaz de fragmentar a C5 en C5a y C5b. El fragmento C5b se une a las membranas y a él se adicionan en forma secuencial C6, C7, C8 y C9, formando el complejo de ataque a la membrana. Este complejo, insertado en las membranas celulares, lleva a la lisis de la célula.

Los productos C3a y C5a son llamados anafilatoxinas, actúan liberando histamina de las células cebadas y causan contracción del músculo liso, imitando reacciones anafilácticas. El C5a es también un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos, gatilla el metabolismo oxidativo en esta célula y estimula la síntesis de leucotrieno LTB4.

**Sistemas de contacto.** El sistema de las quininas consiste de un grupo de cuatro proteínas

estrechamente relacionadas con el sistema de la coagulación, que circulan en el plasma en forma inactiva y que al ser activadas contribuyen a la defensa del organismo. Estas son: factor de Hageman (factor de coagulación XII), precalicreína, quininógeno de alto PM y el factor de coagulación XI (antecedente plasmático de la tromboplastina).

Este sistema se activa por contacto con superficies cargadas negativamente, las cuales pueden encontrarse en varias sustancias, como cristales de urato y de pirofosfato cálcico, colágeno, membranas basales vasculares, glicosaminoglicanos y complejos inmunes. La activación se inicia cuando se activa el factor de Hageman, por unión de sus aminoácidos positivamente cargados con superficies cargadas negativamente; este proceso es acelerado por complejos de precalicreína y quininógeno de alto PM, o de factor XI y quininógeno de alto PM. El factor de Hageman activado entonces actúa sobre la precalicreína, liberando la forma activa calicreína, y sobre el factor XI produciendo factor XI activado. El factor XI activado y la calicreína actúan sobre el quininógeno de alto PM para liberar bradiquinina (Figura 3).

También existe un sistema quinina-callicreína en la pared vascular, que contribuye a la vasodilatación. Asimismo contribuyen a la vasodilatación sustancias producidas en las paredes vasculares, tales como el óxido nítrico, prostaciclina y otros.

Los componentes de este sistema de contacto participan en la inflamación por varias vías. El factor de Hageman activado puede aumentar la permeabilidad vascular, la bradiquinina causa vasodilatación, aumenta la permeabilidad vascular, además produce dolor y causa marginación de los leucocitos en los vasos sanguíneos. Es inactivado por las quininasas, una de las cuales es idéntica a la enzima convertidora de angiotensina. Por lo tanto, los inhibidores de esta enzima no solamente promueven vasodilatación, inhibiendo la conversión de la angiotensina I a angiotensina II por la enzima convertidora, sino que potencian los efectos vasodilatadores de la bradiquinina, inhibiendo su degradación por la quininasa.

**Aminas vasoactivas y óxido nítrico.** Son tres las aminas vasoactivas más importantes en inflamación. Estas son la histamina, la serotonina y la adenosina.

Histamina se encuentra en los gránulos de las células cebadas y es liberada cuando las células se activan, lo cual puede ocurrir a través de diferentes mecanismos; es muy importante la IgE, la cual participa en la reacciones de hipersensibilidad inmediata. La histamina causa vasodilatación y aumenta la permeabilidad de las vénulas poscapilares, además causa broncoconstricción y aumenta el mucus bronquial.

Serotonina se encuentra en los gránulos densos de la plaquetas. Es un vasoconstrictor, pero aumenta también la permeabilidad microvascular. Promueve, además, la fibrosis, aumentando la síntesis del colágeno por los fibroblastos.

Adenosina es un nucleótido que se genera durante la activación de las células cebadas, a partir de la degradación del ATP. Inhibe la agregación plaquetaria y modula la activación de las células inflamatorias a través de la interacción con dos receptores de membrana; a bajas concentraciones aumenta la fagocitosis y a altas concentraciones la inhibe.

Oxido nítrico es sintetizado en las células endoteliales bajo el estímulo de sustancias como la bradiquinina, trombina, serotonina y adenosina. La enzima que cataliza su liberación es la óxido nítrico sintetasa, la cual existe en dos for-

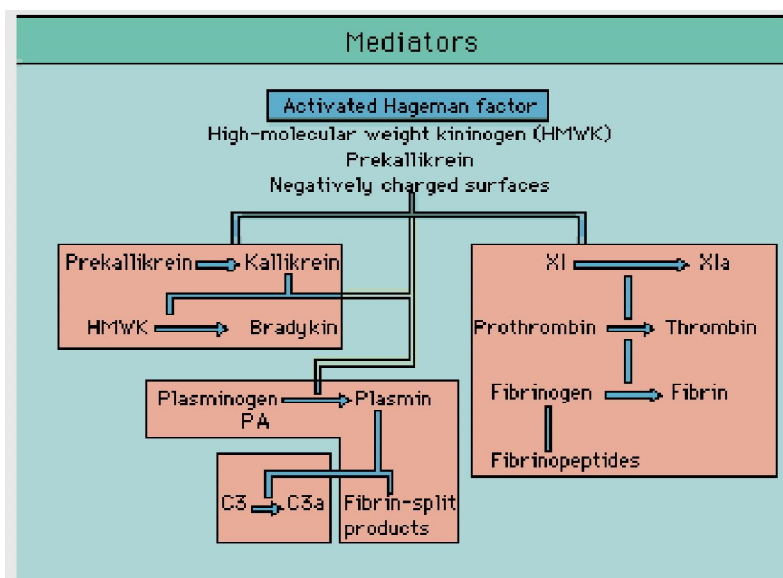


Figura 3.

mas. Una es una enzima citosólica constitutiva, dependiente de calcio y calmodulina, y la otra es una forma inducible por la interacción con citoquinas y otros estímulos, incluyendo el óxido nítrico, macrófagos y células endoteliales. Esta forma inducible es citosólica, independiente de calcio y sintetiza óxido nítrico por periodos de tiempo más largos que la enzima constitutiva. La inducción de la óxido nítrico sintetasa es inhibida por glucocorticoides. La enzima constitutiva activa la guanilciclase y causa vasodilatación y otras respuestas fisiológicas. La inducible actúa como una molécula citotóxica para microorganismos y células tumorales, además de causar cambios vasculares durante la inflamación.

**Sistema de la coagulación.** Estrechamente relacionado con el sistema de contacto, ya que la activación del factor de Hageman es el paso inicial en ambos casos, y el producto final de la vía de la coagulación, la fibrina, es un componente de muchas reacciones inflamatorias. El sistema fibrinolítico también es parte de este sistema y tiene un rol importante en la inflamación. Los fibrinopéptidos que se liberan de la fibrina por la acción del sistema fibrinolítico, principalmente la plasmina, tienen actividad quimiotáctica y aumentan la permeabilidad vascular. La plasmina además es capaz de activar el factor de Hageman y de degradar el C3 del complemento. Así, componentes del complemento, de los sistemas de las quininas y de la coagulación interactúan para facilitar la inflamación (Figura 3).

**Formas activadas del oxígeno.** El oxígeno molecular es activado formando radicales libres y otras especies que son importantes en la defensa del individuo contra microorganismos, capaces de reaccionar con varios componentes de los tejidos y causando injuria durante las reacciones inflamatorias. Estas especies son, principalmente: radicales hidroxilo, anión superóxido, oxígeno *singlete*, peróxido de hidrógeno, ácido hipocloroso.

Cuando los neutrófilos y los macrófagos fagocitan bacterias, cristales u otro material particulado se produce una activación del metabolismo oxidativo, con consumo de oxígeno y producción de varias especies reactivas de oxígeno. Una de las que tienen mayor actividad bactericida es el ácido hipocloroso, formado a partir del peróxido de hidrógeno por acción de la mieloperoxidasa. El radical hidroxilo y el oxígeno

*singlete* son altamente reactivos y son capaces de inducir peroxidación de los lípidos y degradación de polipéptidos, entre otras reacciones.

**Metabolitos del ácido araquidónico.** Las reacciones del ácido araquidónico con el oxígeno originan varios metabolitos activos. Estos son los productos de la ciclooxigenasa (prostaglandinas y tromboxanos) y los productos de la lipooxigenasa (incluyendo leucotrienos) (Figura 4).

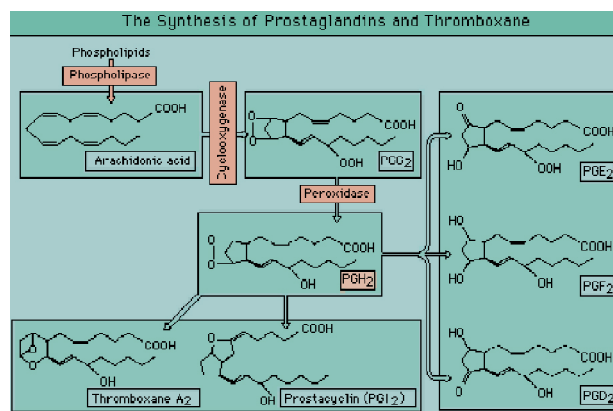


Figura 4.

El ácido araquidónico se encuentra como un ácido graso poliinsaturado abundante en casi todos los tejidos y debe ser liberado por fosfolipasas para poder ser metabolizado. Hay dos clases de fosfolipasas. Las ciclooxigenasas o prostaglandino sintetasas son lipooxigenasas que catalizan la adición de oxígeno molecular al ácido araquidónico para formar inicialmente el intermediario endoperóxido PG2. Luego lo reduce a PGH2, el cual puede reaccionar con varias enzimas isomerasas, para llegar a ser una de las prostaglandinas o tromboxano A2

El tromboxano A2 es un poderoso vasoconstrictor y causa agregación plaquetaria. La prostaciclina o PGI2 causa vasodilatación y se opone a la agregación plaquetaria.

Las prostaglandinas PGE2 y PGI2 son mediadoras de la fase vascular de la inflamación y ambas son potentes vasodilatadores. Actúan, además, sinérgicamente con otros mediadores, como la histamina y quininas, aumentando la permeabilidad vascular. PGE2 y PGI2 estimulan la resorción osteoclástica del hueso, sugiriendo que la erosión ósea en enfermedades inflamatorias crónicas como la AR pueden ser mediadas, al menos en



parte, por PG producidas por los tejidos inflamados. Incluso elevan los niveles de AMP cíclico en las células.

Además, las prostaglandinas tienen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Uno de los más importantes son los efectos inhibitorios de la PGE2 sobre la activación de las células T y de la formación de IL-2, así como sobre la proliferación y maduración de las células B. También la PGE2 puede inhibir la secreción de varios mediadores, especialmente la síntesis de leucotrienos.

Existen dos isoformas de la prostaglandina sintetasa: la ciclooxigenasa-1 o COX-1 y la ciclooxigenasa-2 o COX-2. Estas enzimas son productos de genes diferentes, pero tienen una gran homología e identidad. La COX-1 es constitutiva en la mayoría de los tejidos, pero la COX-2 es inducible y se encuentra más restringida en cuanto a su ubicación en los tejidos; puede ser inducida por varios estímulos. Es producida por monocitos estimulados, células sinoviales y fibroblastos en respuesta a factores diversos, como citoquinas, como parte de la respuesta inflamatoria.

Estas enzimas difieren en su respuesta a los fármacos antiinflamatorios. Así, ciertas drogas pueden inhibir la COX-2 en los tejidos inflamados respetando la COX-1 en el tubo digestivo, riñón y vasos sanguíneos.

Las lipooxigenasas llevan a la formación de leucotrienos, actuando sobre el ácido araquidónico. La 5-lipooxigenasa agrega oxígeno en la posición 5 de esta molécula y forma finalmente un compuesto cíclico, que es el 5,6-epóxido (LTA4). De este intermediario derivan luego los compuestos LTC4, LTD4 y LTE4 o leucotrienos.

Estos productos son importantes mediadores de la inflamación. El LTB4 es un quimioattractante para leucocitos y promueve la adherencia de las células endoteliales, activa la secreción de especies activas del oxígeno y enzimas degradativas de los neutrófilos. Los LTC4, LTD4 y LTE4, en cambio, contraen el músculo liso en los territorios vascular, respiratorio e intestinal, causan vasoconstricción y aumentan la permeabilidad vascular. Son importantes mediadores del asma bronquial debido a su capacidad de causar broncoconstricción y de aumentar el mucus bronquial.

**Factor activador de las plaquetas.** Este factor (PAF) es producido por neutrófilos, macrófagos y, en alguna medida, por las plaquetas.

Como su nombre lo indica, causa agregación plaquetaria, pero tiene además otras importantes actividades biológicas. Induce quimiotaxis, agregación y secreción de gránulos de los neutrófilos y macrófagos, y también es capaz de estimular al músculo liso en el intestino y en el pulmón. Induce aumento de la permeabilidad de la microcirculación y participa en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

**Citoquinas.** Constituyen varias familias de polipéptidos que son secretados por una variedad de células, y que participan en la inflamación, en la respuesta inmune y como factores de crecimiento. En general, las citoquinas son redundantes y pleiotrópicas. Algunas actúan sinérgicamente; en cambio, otras son antagonistas (Tabla 5).

**Tabla 5. MEDIADORES DE LA INFLAMACION**

- **Citoquinas:** Redundantes, pleiotrópicas, sinérgicas, antagonistas. Varias familias
- Proinflamatorias: IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, GM-CSF, IL-8
- Antiinflamatorias: IL-10, IL-1ra, Rc-TNF soluble
- Inmunorreguladoras: IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$
- Factores de crecimiento: IL-3, IL-5, IL-7

Entre las citoquinas que favorecen la inflamación están la IL-1, TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ), IL-6, GM-CSF e IL-8. Aquellas que tienen efectos antiinflamatorios son principalmente la IL-10, IL-1ra (receptor antagonista de IL-1), Rc-TNF soluble. Las citoquinas IL-1, TNF e IL-6 muchas veces se analizan en conjunto, ya que tienen funciones que se sobreponen. Son producidas en grandes cantidades por los monocitos. Los efectos de la IL-1 ilustran bien las acciones de este grupo de citoquinas: a nivel del sistema nervioso central induce fiebre, estimula la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, aumenta el crecimiento de las células T y facilita la proliferación de células B y la secreción de inmunoglobulinas. Induce la secreción de IL-6 y potencia la respuesta de células hematopoyéticas inmaduras frente al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-

CSF) e IL-3. Estimula la producción de PGE2 y de colagenasa y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Al igual que la IL-1, el TNF- $\alpha$  también induce fiebre y promueve la reacción de fase aguda, estimula la PGE2 y la síntesis de colagenasa y promueve la activación de los osteoclastos. La IL-6 estimula el crecimiento de una variedad de células, incluyendo los neutrófilos y monocitos, células B y T, y también estimula la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado.

Entre las citoquinas relevantes en la respuesta inmune se encuentran la IL-2, producida por las células T *helper*; esta citoquina estimula la proliferación de células T y la expresión de receptores de IL-2 sobre estas células. La IL-4 también promueve el crecimiento de las células T, y sobre las células B induce el cambio de clase de inmunoglobulina y aumenta la producción de IgE. La IL-4, además, aumenta la expresión de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II en las células B y en los macrófagos. Otras citoquinas tienen efectos promotores del crecimiento y diferenciación celular, incluyendo IL-3, IL-5 e IL-7. IL-3 actúa a nivel de la célula troncal de la médula ósea, promoviendo la producción de todas las células hematopoyéticas. IL-5 facilita el crecimiento y función de las células B y el crecimiento de eosinófilos. IL-7 es un factor de crecimiento de las células B y T. Los factores de crecimiento de colonias de granulocitos-macrófagos promueven el crecimiento de neutrófilos, eosinófilos, fibroblastos y células endoteliales.

**Quimioquinas.** Constituyen una familia especial dentro de las citoquinas, conociéndose hasta ahora más de 50. Estas moléculas facilitan la migración celular, la degranulación, promueven la angiogénesis y activan las integrinas. Son moléculas homeostáticas, responsables del tráfico basal y de la arquitectura de los órganos linfoides secundarios; son inducibles y muestran una rápida respuesta frente a la injuria (Tabla 6).

**Proteinasas.** Las proteinasas están entre los mediadores más importantes de la injuria y degradación tisular. Muchas proteinasas se encuentran almacenadas en los lisosomas de los leucocitos, mientras que otras son sintetizadas y secretadas en respuesta al estímulo inflamatorio.

Se agrupan en dos clases: aquellas activas a pH ácido y aquellas activas a pH neutro. La de-

**Tabla 6. QUIMIOQUINAS EN LA INFLAMACION**

- Más de 50, más de 20 receptores
- Facilitan migración celular, degranulación, promueven angiogénesis, activan integrinas
- Según residuos de cisteína son: CC, CXC, C y CXXXC
- Homeostáticas: responsables del tráfico basal y arquitectura de órganos linfoides secundarios
- Inducibles: respuesta rápida a la injuria

gradación de proteínas extracelulares en los tejidos conectivos es llevada a cabo por varias proteínas neutras derivadas de los neutrófilos, monocitos, macrófagos, fibroblastos y otras células. Las proteinasas neutras incluyen enzimas importantes, las metaloenzimas, las cuales requieren de iones metálicos tales como el zinc como cofactor, y las proteinasas séricas.

La colagenasa inicia la degradación del colágeno extracelular e intersticial. Es altamente específica contra varios tipos de colágeno, incluyendo el abundante tipo I y el tipo II, que es el más importante en el cartílago articular. Genera varios fragmentos, algunos de los cuales son sensibles a la denaturación térmica por gelatinasa y otras proteasas. Una de las formas de colagenasa es producida por fibroblastos, macrófagos, células sinoviales y células endoteliales, y una forma diferente de colagenasa es producida por neutrófilos (Figura 5).

Las gelatinasas son enzimas que específicamente degradan la gelatina, que es el colágeno denaturado. Las gelatinasas son producidas por macrófagos y neutrófilos. Estas enzimas actúan sobre colágenos nativos tipo V y XI, tanto como sobre gelatina.

La proteoglicanasa es una enzima que degrada proteoglicanos, se la encuentra en el cartílago articular y también puede ser producida por el tejido sinovial reumatoideo.

Las proteinasas séricas ya han sido discutidas: incluyen los componentes del complemento, el sistema de coagulación y el fibrinolítico.

Los neutrófilos producen elastasa y catepsina



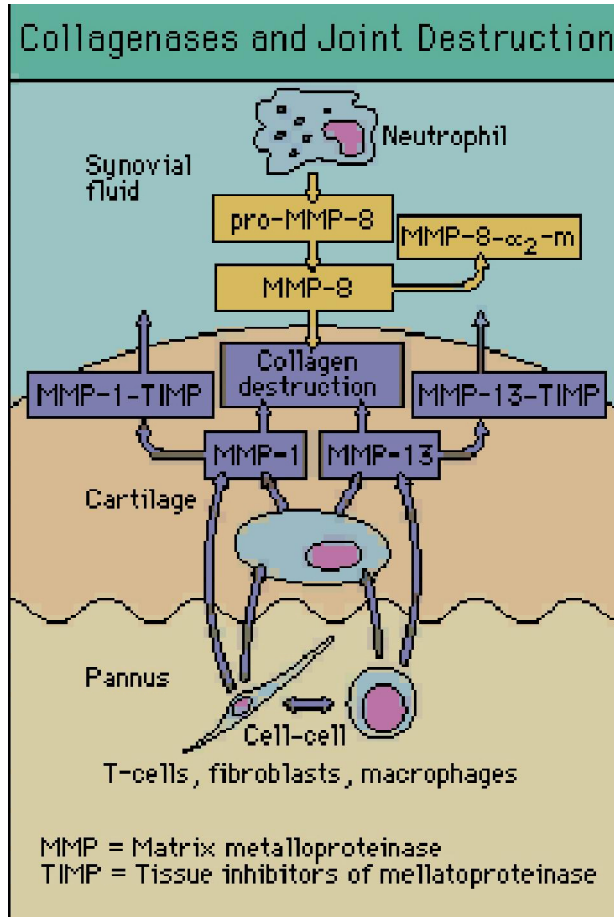


Figura 5.

G, ambas probablemente importantes en la degradación de los proteoglicanos. La elastasa degrada elastina y puede participar en la degradación de colágeno.

**Regulación de la actividad de las enzimas proteolíticas.** Estas enzimas son finamente reguladas de manera de evitar la degradación tisular descontrolada. Algunas metaloproteinasas están almacenadas en gránulos y lisosomas, en gránulos específicos y azurófilos de los neutrófilos. La liberación de enzimas almacenadas puede ser estimulada por muchas sustancias que activan los neutrófilos, tales como C5a y LTB4. Otras enzimas

proteolíticas son sintetizadas en respuesta a varios estímulos, por ejemplo, la IL-1 aumenta marcadamente la síntesis de colágeno y de gelatinasas y su secreción por las células sinoviales, condrocitos y macrófagos.

Las metaloproteinasas son secretadas a menudo como precursores inactivos o proenzimas, las cuales son activadas por otras enzimas proteolíticas y ciertos agentes químicos. Por ejemplo, la procólagenasa es activada por la plasmina, tripsina y por una enzima específica llamada activador de la procólagenasa. Los metabolitos reactivos del oxígeno pueden activar la colagenasa de los neutrófilos.

**Inhibidores de la proteínasa.** Son abundantes en el plasma y tejidos y son esenciales para prevenir la degradación tisular continua. Tanto las metaloproteasas y proteasas séricas son inhibidas por la alfa-2 macroglobulina del plasma. Otro importante inhibidor es el inhibidor tisular de las metaloproteinasas.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

- Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995; 378:406-9.
- Fearon DT y Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; 272:50-4.
- Feldman M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:397-440.
- Langebach R, Morham SG, Tiano HF et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995; 83:483-92.
- Mackay Y y Rosen F. The Immune System. First part. *NEJ Med* 2000; 343:37-49.
- Mackay I y Rosen F. The Immune System. Second part. *NEJ Med* 2000; 343:108-117.
- Morham SG, Langenbach R, Lotfin CD et al. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 1995; 83:473-82.
- Nagase H y Okada Y. Proteinases and matrix degradation. En: *Textbook of Rheumatology*, 5<sup>th</sup> ed. Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (Eds.). WB Saunders: Philadelphia; 1997:323-41.
- Parkin J y Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357:1777-1789.
- Smith WL, Meade EA, DeWitt DL. Interactions of PGH synthase isozymes -1 and -2 with NSAIDs. *Ann NY Acad Sci* 1994; 744:50-7.
- Vane JR y Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44:1-10.