

La inflamación en el siglo XXI, desde los conceptos clásicos a una visión más extendida

Inflammation in the XXI century, from classical concepts to a more extended view

A inflamação no século XXI, dos conceitos clássicos a uma visão mais ampla

*Oscar Bottasso*¹.

¹Médico y Doctor.Universidad Nacional de Rosario. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario; Argentina
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-7281>
Correo de contacto: bottasso@idicer-conicet.gob.ar

Fecha de Recepción: 2022-06-13 Aceptado: 2022-06-27



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2022 *Pinelatinoamericana*

Resumen

El artículo hace referencia a los diversos mecanismos disparadores de la respuesta inflamatoria y las consecuencias que suelen darse cuando la noxa no se aclara con perpetuación del proceso; lo cual está ligado a la interconexión entre los grandes sistemas del organismo: inmune, endocrino y del sistema nervioso autónomo. En sintonía con las investigaciones más recientes, también se brinda un nuevo enfoque donde la inflamación viene a constituir una respuesta tendiente a restaurar la homeostasis. Allí se distingue un componente asociado con desviaciones excesivas de procesos celulares, incapaces de ser controlados por los mecanismos reguladores, el cual posee algunas, pero no todas las características de la respuesta clásica: para o metainflamación. Por otro lado, la inflamación tradicional que, si bien puede guardar relación con dicho fenómeno, se entronca particularmente con la respuesta a patógenos, toxinas u otros agentes, no regulables en sí, pero igualmente amenazantes.

Palabras Claves: inflamación; interacciones neuroinmunoendocrinas; metabolismo.

Resumo

O artigo refere-se aos diversos mecanismos que desencadeiam a resposta inflamatória e as consequências que costumam ocorrer quando a agente nocivo não é esclarecida com a perpetuação do processo; que está ligado à interligação entre os principais sistemas do corpo: imunológico, endócrino e o sistema nervoso autônomo. Em consonância com as pesquisas mais recentes, uma nova abordagem também é oferecida, onde a inflamação se torna uma resposta destinada a restaurar a homeostase. Existe um componente associado a desvios excessivos dos processos celulares, incapazes de ser controlados por mecanismos reguladores, que possuem algumas, mas não todas as características da resposta clássica: para ou metaflamação. Por outro lado, a inflamação tradicional, que, embora possa estar relacionada com este fenômeno, está particularmente ligada à resposta a agentes patogênicos, toxinas ou outros agentes, não ajustáveis em si, mas igualmente ameaçadores.

Palavras chaves: inflamação; interações neuroimunoendócrinas; metabolismo.

Abstract

The article refers to the various mechanisms that trigger the inflammatory response and the consequences that usually occur when the noxious agent is not cleared leading to the perpetuation of the process, which is linked to the interconnection between the major systems of the body: immune, endocrine and the autonomic nervous system. In line with the most recent research, a new approach is also offered where inflammation becomes a response aimed at restoring homeostasis. One facet deals with excessive deviations of cellular processes, unable to be controlled by regulatory mechanisms, which has some, but not all the features of the classic response, namely para or metaflammation. On the other hand, the traditional inflammation, which, although it may be related to this phenomenon, is particularly linked to the response to pathogens, toxins, or other agents that cannot be regulated, but are equally life-threatening.

Keywords: inflammation; neuroimmunoendocrine interactions; metabolism.

El espectro ampliado de la inflamación

No obstante que la inflamación fue descrita en los tiempos de la Roma imperial, los mecanismos que subyacen en su generación recién comenzaron a ser explorados en el siglo XVII gracias al descubrimiento del microscopio. El segundo gran empujón de conocimiento se produjo tras la identificación de microorganismos patógenos en la segunda mitad del siglo XIX.

Bien se la puede considerar como una respuesta protectora que permite al hospedero hacer frente a las agresiones de naturaleza aguda o crónica (Medzhitov, 2021). La inflamación aguda comprende manifestaciones locales y sistémicas. En muchas situaciones, particularmente las infecciosas, el proceso se enlaza con la conocida respuesta de fase aguda, la cual no sólo abarca el componente inmuno-inflamatorio sino también el neuroendocrino y hasta el conductual (Hotamisligil, 2006; Dantzer, 2009).

Por el contrario, la inflamación crónica si bien exhibe un compromiso local y sistémico menos prominente, su perpetuación con la consecuente participación de células mononucleares, y fenómenos de citotoxicidad hace que, igualmente termine comprometiendo la integridad tisular sobre todo cuando se produce una fibrosis de reemplazo (Medzhitov, 2021). En coexistencia, también se suceden varios trastornos que van más allá de lo estrictamente inmunológico; por ejemplo, las perturbaciones metabólicas (Kusminski, et. al., 2016).

Desde lo mecanístico, el armado de la respuesta inflamatoria no requiere de la identificación específica de tal o cual antígeno; es suficiente con distinguir “estándares” moleculares de la noxa para lo cual contamos con un grupo de receptores de reconocimiento de patrones (*pattern-recognitionreceptors*, PRR) capaces de identificar a aquellos presentes en los microorganismos (*pathogen-associated molecular patterns* -PAMP) o bien en los asociados al daño generado (DAMP por *damage-associated molecular patterns*); inicialmente denominados alarminas y que hoy se desgranar en una variada gama molecular (Takeuchi et. al., 2010; Zindel et. al., 2020). Los PRR pueden estar en la superficie de la membrana, por ejemplo, *Toll-Likereceptors* (TLR) y receptores de lectina de tipo C o bien dentro del citoplasma, como es el caso de los receptores tipo NOD (*nucleotide-bindingoligomerization*) (Takeuchi et. al., 2010; Zindel et. al., 2020). El reconocimiento de los PAMP y los DAMP es crítico para el montaje de varios tipos de respuestas inmunes innatas, incluida la activación de inflamasomas (Brewer et. al., 2019). En líneas generales esto último gatilla una cascada de acciones, incluida la liberación de interleucinas como la 1 beta (IL-1 β) e 18 (IL-18) en paralelo a la inducción de un tipo de muerte celular programada que recibe el nombre de piroptosis (Man et. al., 2017).

Sea cual fuere el evento disparador, el proceso se va amplificando con la consecuente síntesis de una gama de mediadores como las quimiocinas, otras citocinas, aminos vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas; que en su conjunto derivan en el paso de fluidos y constituyentes plasmáticos, como así también la emigración de leucocitos a través del endotelio hacia los tejidos. Entre las primeras células que aparecen están los neutrófilos, más tarde, arriban los monocitos que se transforman en macrófagos e igualmente las células

NK. Estas células intentan aclarar al agente nocivo en base a la liberación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, o proteinasas; que en mayor o menor medida implican un daño colateral a nuestros propios tejidos (Takeuchi et. al., 2010; Zindel et. al., 2020).

Para el caso en que la noxa es depurada, la respuesta se disipa en sintonía con un proceso altamente regulado donde interviene una familia de mediadores lipídicos de los ácidos eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, agrupados bajo la denominación de resolvinas, protectinas y maresinas (Das, 2022). En esta fase, la angiogénesis es crucial para la restauración de la infraestructura tisular, puesto que se requieren nuevos vasos para el suministro de oxígeno, nutrientes y componentes moleculares a fin de recomponer la zona dañada por la reacción flogósica (Sugimoto et. al., 2019).

Por el contrario, cuando no se consigue erradicar el estímulo disparador, el fenómeno se cronifica, y las células infiltrantes comienzan a mostrar un predominio de macrófagos y linfocitos; en algunos casos dando lugar a la formación de granulomas y tejidos linfoides terciarios. Esta respuesta, forma parte del componente fisiopatogénico de afecciones crónicas como patologías infecciosas de origen micobacteriano o micótico, y enfermedades autoinmunes, entre otras. Aquí entran a jugar mecanismos de la inmunidad adaptativa que están por fuera de los objetivos de este documento.

Una cuestión visualizada más recientemente tiene que ver con el estado catabólico inducido por la inflamación, sobre todo en la forma crónica, en el que participa un gran número de mensajeros, capaces de comprometer las reservas energéticas y también, la masa muscular con la consiguiente sarcopenia. Si bien la inmunología y el metabolismo se consideraban disciplinas distintas, hoy sabemos que se hallan muy relacionadas, habida cuenta que las vías metabólicas son claves para la funcionalidad del sistema inmune, sea en el contexto de procesos fisiológicos o en situaciones patológicas como la producida por la agresión microbiana. El desarrollo de una respuesta inmunitaria implica importantes cambios metabólicos, teniendo en cuenta las cantidades sustanciales de energía y moléculas implicadas en la generación de eventos defensivos tanto innatos como adaptativos (Ganeshan et. al., 2014). Como parte de lo que puede constituir una estrategia conservada evolutivamente, los mediadores inflamatorios favorecen la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y, al mismo tiempo, promueven la gluconeogénesis y la descomposición del músculo para liberar aminoácidos como fuentes de carbono para la producción de glucosa en el hígado (Russell et. al., 2019). A su vez, los leucocitos, que no se vuelven resistentes a la insulina, regulan al alza los transportadores de glucosa (GLUT1, GLUT3 y GLUT4) al activarse, atento a la necesidad de glucosa por las células inmunes a fin de satisfacer los requisitos biosintéticos y bioenergéticos de la proliferación celular y su función específica, por ejemplo, la producción de citocinas (Palmer et. al., 2015).

Esta relación tan íntima entre el metabolismo y la respuesta inmune reviste una relevancia particular en el contexto de enfermedades caracterizadas por inflamación crónica, y en algunos casos puede llevar a un estado de consunción o caquexia. La caquexia, que constituye un síndrome patológico caracterizado por la pérdida de tejido muscular y adiposo, se desarrolla en una amplia gama de enfermedades crónicas donde se incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la artritis reumatoide, la enfermedad renal crónica, el cáncer y la bien conocida tisis tuberculosa (Evans et. al., 2008).

Todo ello vinculado a lo explicitado más arriba, dado que la puesta en marcha de la respuesta inflamatoria requiere de un importante sustrato energético (Kotas et. al., 2015), la cual al perpetuarse impondrá un redireccionamiento desde las fuentes de almacenamiento hacia el sistema inmune. Evolutivamente no tenemos adaptación ni mucho menos ventajas para situaciones de naturaleza crónica (Kotas et. al., 2015; Rohm et. al., 2022). Además de los procesos mecánicos ya comentados también hay que tener en cuenta que los mediadores neuro-inmuno-endocrinos liberados como consecuencia de la reacción inflamatoria influyen sobre el metabolismo sumado a sus efectos inmunoregulatorios no solo sobre la flogosis sino también sobre la defensa hacia los microorganismos patógenos¹. Así, estudios en torno a la tuberculosis y la Enfermedad de Chagas, esteroides adrenales como la dehidroepiandrosterona y el cortisol dan cuenta de los desórdenes inmunológicos y metabólicos de relevancia que se observan en estos dos contextos patológicos de relevancia (D'Attilio et. al., 2018; González et. al., 2020).

Con algunos matices un tanto menos convencionales, lo tratado hasta aquí se enmarca en la concepción más tradicional con que se ha venido visualizando la inflamación. Fomentado por los avances en el conocimiento experimental y clínico, las visiones se van refinando, y ello también se hace extensivo al tema en cuestión para dar lugar a un enfoque que pone en el centro la preservación del estado homeostático; lo cual exige un monitoreo constante de los fenómenos que constituyen el blanco de tal regulación. Así como a nivel sistémico contamos con sensores endocrinos y neuronales, para la contraparte celular igualmente existen mecanismos capaces de detectar alteraciones en procesos críticos, por ejemplo, los valores de metabolitos tóxicos o la disponibilidad de nutrientes, entre otros. Si bien es un capítulo en plena expansión desde un punto de vista inferencial tales cambios han de derivar en una situación de estrés a ese nivel. En este sentido existen datos clínicos y experimentales de que el estrés celular y las alteraciones surgidas a raíz de ello (Hotamisligil, 2006) son capaces de gatillar la respuesta inflamatoria por fuera de lo mediado a través de los PRR. Como el estrés celular afecta la capacidad del retículo endoplásmico para el plegamiento de proteínas que es necesario para que pueda cumplir con su función, se suceden fenómenos adaptativos (Andhavarapu et. al., 2019) a fin de que la célula trate de recuperar dicha propiedad (unfoldedprotein response -UPR), o bien inducir la muerte celular si la situación no consigue superarse. En la misma tónica de restablecer el estado homeostático, dicho estrés celular promueve el fenómeno de autofagia, el cual interviene a su vez, en la regulación de la expresión y liberación de citocinas inflamatorias (Matsuzawa-Ishimoto et. al., 2018). Llamativamente, la respuesta UPR ejerce además un rol en la generación de inflamación a la par de interrelacionarse con los mecanismos reguladores de la autofagia (Andhavarapu et. al., 2019; Matsuzawa-Ishimoto et. al., 2018).

¹Las citocinas liberadas durante la cascada inflamatoria (como el factor de necrosis tumoral alfa -TNF- α -, e interleucinas 1 y 6), activan el eje hipotálamo-pituitario-adrenal.

En definitiva, y si bien la reacción al estrés celular apunta a mitigar dicho fenómeno, los mecanismos puestos en juego pueden igualmente promover un componente inflamatorio ajeno a los procesos “tradicionales” a los cuales se hizo referencia más arriba.

Este tipo de respuesta inflamatoria sería incluso más frecuente (pero de menor magnitud) que la inducida por los mecanismos clásicos, atento a que los tejidos pueden albergar cantidades variables de células “alteradas” traducido en un diferente grado de afectación en su funcionalidad. La situación que se ubicaría entre un estado basal y otro inflamatorio fue denominada inicialmente parainflamación (Kotas et. al., 2015). Muchas enfermedades inflamatorias crónicas de los tiempos actuales parecen estar asociadas a condiciones carenciales en la larga historia del hombre en la tierra (disponibilidad continua de nutrientes altos en calorías, bajo nivel de actividad física y exposición a compuestos tóxicos, entre otros). Ergo, no existe una adaptación evolutiva para ello. Así se favorecería esta suerte de “itis” crónica de bajo grado asociado a metabolopatías (Kotas et. al., 2015), y de ahí la designación más reciente de “metainflamación”. Independientemente del nombre que llegue a prevalecer, el fenómeno contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina y la desregulación en el metabolismo glucolipídico, que a la postre incidirán sobre la instalación de diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica o trastornos cardiovasculares como la aterosclerosis (Kotas et. al., 2015; Rohm et. al., 2022).

Así las cosas, tanto la respuesta generada al referido estrés como la inflamatoria clásica pueden ser visualizadas cual suerte de gradación que se va dando tras la pérdida del estado normal. En otras palabras, cuando la capacidad homeostática se vuelve insuficiente para mantener los procesos dentro de un rango aceptable, se gatilla la respuesta de estrés que podría devenir en una ulterior inflamación si la misma no resulta efectiva. Las células involucradas en este evento son las mismas que toman parte en la respuesta defensiva: macrófagos residentes, mastocitos en algunos tejidos, y neuronas sensoriales, principalmente las nociceptivas. Como ya fuera explicitado, las células detectan las noxas (patógenos, toxinas, irritantes, etc.), sea en forma directa por medio de los PRR o indirectamente a través de cambios tisulares (daño tisular o degradación de ECM, entre otros). La meta siempre será la homeostasis. La detección precoz de microorganismos patógenos, toxinas y xenobióticos nos permitiría incluso menguar la posibilidad del daño. Para el caso de agentes como alérgenos, toxinas, y venenos capaces de provocar cambios en la actividad enzimática, daños en la membrana celular, o alteraciones químicas, el organismo también puede detectarlo a través de los canales iónicos TRP² de las neuronas nociceptivas. Por ejemplo, el canal TRPA1 es capaz de identificar muchos componentes químicos nocivos. En paralelo existen datos fehacientes sobre las interacciones entre las neuronas sensoriales periféricas y las células inmunes en el sitio de lesión o infección, a fin de montar una repuesta integrada, mejorada y por ende más eficiente (Talbot et. al., 2016). Los

²Los receptores de potencial transitorio (TRP) son un grupo de canales iónicos ubicados principalmente en la membrana plasmática de numerosos tipos celulares. Se activan por estímulos físicos, mecánicos, químicos y ligandos endógenos y exógenos. En la superfamilia TRP, se halla TRPA, fundamentalmente presente en las fibras nerviosas nociceptivas aferentes y se asocia con señalización del dolor, así como con la hipersensibilidad al dolor por frío.

inflamasomas del tipo NLRP3, por su parte, monitorean la integridad de la membrana y pueden detectar toxinas formadoras de poros, cristales y muchos otros estímulos perniciosos.

Conclusión

Los tiempos en que la inflamación era concebida como una reacción a la infección o lesión han quedado atrás. Mucho mejor es visualizarla como una respuesta tendiente a restaurar la homeostasis (Medzhitov, 2021; Hotamisligil, 2006; Kotas et. al., 2015). La para o metaflamación, sería un proceso que posee algunas, pero no todas las características de lo clásicamente conocido; y finalmente la inflamación propiamente dicha. La primera tiene que ver con las desviaciones extremas de eventos celulares, incapaces de ser controladas por los mecanismos reguladores. La segunda puede estar vinculada con este proceso, pero se halla más relacionada con los patógenos, toxinas u otros agentes, no regulables en sí, aunque igualmente amenazantes.

Ascendiendo en la escala de los eventos de alta relevancia en medicina, estamos en condiciones de sostener que la inflamación integra la tríada de procesos patológicos fundamentales, donde también corresponde incluir a la transformación neoplásica y cambios degenerativos

Bibliografía

Andhavarapu, S., Mubariz, F., Arvas, M., Bever, C., Jr, y Makar, T. K. (2019). Interplay between ER stress and autophagy: A possible mechanism in multiple sclerosis pathology. *Experimental and molecular pathology*, 108, 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.04.016>

Brewer, S. M., Brubaker, S. W., y Monack, D. M. (2019). Host inflammasome defense mechanisms and bacterial pathogen evasion strategies. *Current opinion in immunology*, 60, 63–70.

<https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.05.001>

Dantzer R. (2009). Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and allergy clinics of North America*, 29(2), 247–264. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002>

Das, U. N., (2022). Papel de los Lípidos Bioactivos en Psiquiatría, Inmunología, Neurología y Endocrinología (PINE). *Pinelatinoamericana*, 2(1), 56–81. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/37046>

D'Attilio, L., Santucci, N., Bongiovanni, B., Bay, M. L., y Bottasso, O. (2018). Tuberculosis, the Disrupted Immune-Endocrine Response and the Potential Thymic Repercussion As a Contributing Factor to Disease Physiopathology. *Frontiers in endocrinology*, 9, 214. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00214>

Evans, W. J., Morley, J. E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., Mantovani, G., Marks, D., Mitch, W. E., Muscaritoli, M., Najand, A., Ponikowski, P., Rossi Fanelli, F., Schambelan, M., Schols, A., Schuster, M., Thomas, D., Wolfe, R y Anker, S. D. (2008). Cachexia: a new definition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 27(6), 793–799. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>

Ganeshan, K., y Chawla, A. (2014). Metabolic regulation of immune responses. *Annual review of immunology*, 32, 609–634. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120236>

González, F. B., Villar, S. R., Pacini, M. F., Bottasso, O. A., y Pérez, A. R. (2020). Immune-neuroendocrine and metabolic disorders in human and experimental T. cruzi infection: New clues for understanding Chagas disease pathology. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(3), 165642. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165642>

Hotamisligil G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>

Kotas, M. E., y Medzhitov, R. (2015). Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*, 160(5), 816–827.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.010>

Kusminski, C. M., Bickel, P. E., y Scherer, P. E. (2016). Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nature reviews. Drug discovery*, 15(9), 639–660. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.75>

Man, S. M., Karki, R., y Kanneganti, T. D. (2017). Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunological reviews*, 277(1), 61–75. <https://doi.org/10.1111/imr.12534>

Medzhitov R. (2021). The spectrum of inflammatory responses. *Science (New York, N.Y.)*, 374(6571), 1070–1075. <https://doi.org/10.1126/science.abi5200>

Matsuzawa-Ishimoto, Y., Hwang, S., y Cadwell, K. (2018). Autophagy and Inflammation. *Annual review of immunology*, 36, 73–101. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053253>

Palmer, C. S., Ostrowski, M., Balderson, B., Christian, N., y Crowe, S. M. (2015). Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Frontiers in immunology*, 6, 1. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.0001>

Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., y Donath, M. Y. (2022). Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*, 55(1), 31–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>

Russell, D. G., Huang, L., y VanderVen, B. C. (2019). Immunometabolism at the interface between macrophages and pathogens. *Nature reviews. Immunology*, 19(5),

291–304.

<https://doi.org/10.1038/s41577-019-0124-9>

Sugimoto, M. A., Vago, J. P., Perretti, M., y Teixeira, M. M. (2019). Mediators of the Resolution of the Inflammatory Response. *Trends in immunology*, 40(3), 212–227. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.01.007>

Takeuchi, O., y Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>

Talbot, S., Foster, S. L., y Woolf, C. J. (2016). Neuroimmunity: Physiology and Pathology. *Annual review of immunology*, 34, 421–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055340>

Zindel, J., y Kubes, P. (2020). DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annual review of pathology*, 15, 493–518. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

La autora de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana*.

Contribución de los autores:

El autor se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.