



HACIA UNA CONCEPCIÓN MÁS ABARCADORA DE LA INFLAMACIÓN

Tradicionalmente la inflamación ha sido considerada como la respuesta inmediata del cuerpo al daño tisular por microorganismos patógenos, agentes nocivos o bien lesiones físicas. La forma aguda generalmente controla el proceso en un corto plazo. En muchas situaciones, particularmente las infecciosas, este fenómeno se encuadra en la conocida respuesta de fase aguda, la cual no sólo abarca el componente inmuno-inflamatorio sino también metabólico, neuroendócrino y hasta conductual.

Desde lo mecánico, la reacción gatillada tras la infección o lesión tisular arranca a partir de la identificación de moléculas exógenas o incluso nuestras propias alarmas vía de estructuras de reconocimiento de la inmunidad innata presentes en células residentes tisulares como los macrófagos y mastocitos. Ello conduce a la producción de una variedad de mediadores flogísticos, por ejemplo, las quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas. Lo cual deriva en la generación de un exudado (proteínas plasmáticas y leucocitos, principalmente neutrófilos) en el sitio de la lesión. Estas células procuran eliminar a la noxa mediante la liberación de contenidos tóxicos como las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, proteínasa, catepsina G y elastasa. Claro está que estos compuestos no discriminan entre estructuras propias y extrañas, por lo que el daño colateral a los tejidos es inevitable. Producida la eliminación de la noxa sobreviene la fase de resolución y reparación, fundamentalmente mediada por células fagocíticas productoras de mediadores lipídicos antiinflamatorios como las lipoxinas. Compuestos capaces de inhibir el reclutamiento de neutrófilos y promover

la llegada de monocitos, para eliminar las células muertas e iniciar la remodelación tisular. Las resolvinas y protectinas (otro tipo de mediadores lipídicos), así como el factor transformante de crecimiento β , también participan en la resolución de la inflamación y la puesta en marcha de la reparación tisular.

Si la respuesta inflamatoria aguda no logra eliminar el patógeno, el proceso perdura, pero los neutrófilos irán siendo paulatinamente reemplazados por macrófagos y linfocitos. Eventualmente pueden llegar a constituirse granulomas y tejidos linfoides terciarios.^{1,2} Dicha respuesta crónica, implica fenómenos de inflamación activa, destrucción e intentos de reparación tisular y constituye una buena parte del componente fisiopatogénico de afecciones crónicas como la patología infecciosa dilatada, enfermedades autoinmunes, trastornos degenerativos, y neoplasias, entre las más salientes.

A lo largo del historial humano, una enfermedad infecciosa aguda no controlada probablemente terminaba con la vida de la persona por la misma consunción, en poco más de 1 mes. La chance de estos individuos para dejar descendencia consiguientemente fue menor. Los progresos a nivel socioeconómico-cultural y los aportados por la Medicina aumentaron sustantivamente la expectativa de vida, y con ello se dieron los espacios para que comenzaran a manifestarse procesos inflamatorios de menor cuantía, pero persistentes. El punto es que evolutivamente no estamos preparados, y por ende no existen ventajas, ante un estado inflamatorio crónico o una respuesta de bajo grado e ineficiente.³ En este contexto, y dado que el montaje de esta reacción requiere de un sustancial aporte de energía,^{3,4} las "itis" prolonga-

das implican un redireccionamiento desde las fuentes de almacenamiento hacia el sistema inmune, que puede derivar en una serie de trastornos como cambios del peso corporal, resistencia insulínica, dislipidemia, lesiones vasculares, alteraciones hormonales, óseas y anemia. Ello no significa que una persona llegue a presentar toda esta constelación de disturbios sino más bien un “re-arreglo” muy particular en función de la interrelación estímulo/hospedero.

Existe consenso que las citocinas y las hormonas participan activamente en la regulación del metabolismo a través de acciones centrales y periféricas, capaces de fijar un nuevo “*set point*” metabólico. Además de los mediadores neuro-inmuno-endócrinos, esta comunicación entre metabolismo y respuesta inmune también requiere la participación de intermediarios químicos provenientes del tejido adiposo. Los depósitos a ese nivel representan una parte sustancial de la reserva energética por lo que les compete un rol muy importante en el mantenimiento de procesos fisiológicos de alta demanda de energía, como la respuesta inmune, sin desmedro de lo requerido por otras funciones a veces antagónicas entre sí. Más allá de sus efectos metabólicos, las hormonas, en particular los esteroides adrenales (dehidroepiandrosterona y cortisol) tienen una participación muy relevante en la regulación de la reacción inflamatoria, a la par de modular la reacción defensiva.⁵ Algo que pone en evidencia la estrecha interrelación entre sistemas ya que las mismas citocinas liberadas durante la cascada inflamatoria (como el factor de necrosis tumoral alfa -TNF- α -, e interleucina 6), activan el eje hipotálamo-pituitario-adrenal.

Este estado de cosas apuntaba a un escenario bastante claro y aparentemente resuelto, pero una vez más aquel aforismo de que “*en Medicina todo se complejiza*”, volvió a cobrar validez. Las investigaciones llevadas a cabo en los años más recientes pusieron en evidencia que algunas respuestas inflamatorias no están desencadenadas por los eventos típicos señalados sino más bien por un mal funcionamiento tisular, o si se quiere un desequilibrio homeostático de sistema(s) fisiológico(s) no relacionados directamente con la reacción defensiva. Estos tipos de respuesta inflamatoria serían incluso más frecuentes (pero de menor magnitud) que la inducida por los mecanismos clásicos. Es sabido que los tejidos pueden albergar cantidades variables de células alteradas traducido en un diferente grado de afectación en su funcionalidad. La respuesta ante estas alteraciones

puede tomar diferentes formas atento a la magnitud del problema en cuestión. Dicho, en otros términos, ante la exposición a una noxa, los tejidos sobrellevan estrés y cuando esto adquiere relevancia, los procesos adaptativos demandan la asistencia de células auxiliares como los macrófagos (residentes y/o reclutados) sumado a otros leucocitos. Esta situación que se ubica entre un estado basal y otro inflamatorio fue denominada parainflamación (para, del griego = cerca).³ En este caso la inducción de la respuesta parainflamatoria se da a partir de un funcionamiento tisular inadecuado. Si ello persiste en el tiempo el proceso se perpetuará. Muchas enfermedades inflamatorias crónicas más allá de las ocasionadas por infecciones o lesiones parecen estar asociadas a condiciones ausentes en los tiempos pretéritos (disponibilidad continua de nutrientes altos en calorías, bajo nivel de actividad física y exposición a compuestos tóxicos, entre otros). Nuestro organismo está dotado con mecanismos muy efectivos para optimizar la eficiencia energética, por ejemplo, la oferta de glucosa. Sin embargo, esta característica que proporciona una ventaja selectiva en el contexto de una disponibilidad limitada se vuelve perjudicial cuando dicha carencia desaparece.

Esta serie de consideraciones vendría a explicar el nexo entre enfermedades humanas con un componente metabólico como la obesidad, la diabetes tipo 2, la aterosclerosis, y las neurodegenerativas, e inflamación crónica de bajo grado. En el juego de sinonimias otros autores han propuesto el término “metaflamación” (inflamación inducida por el metabolismo) para designar tal proceso crónico subyacente.² Un sustento adicional para el vínculo entre inflamación y metabolismo surge, asimismo, de estudios retrospectivos y metaanálisis donde la terapia anti-TNF- α ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de diabetes.⁶ En esta línea de pensamiento, algunas moléculas antiinflamatorias como las resolvinas incluso podrían hallar su espacio terapéutico.

En base a estas consideraciones, la visión tradicional de la inflamación como una reacción a la infección o lesión debe dar paso a una concepción más inclusiva donde otros tipos de condiciones adversas también pueden ser disparadores. Así, bien podemos afirmar que se trata de una respuesta adaptativa tendiente a restaurar la homeostasis.^{2,7}

Y en este acometido existen datos fehacientes sobre las interacciones entre las neuronas sensoriales periféricas y las células inmunes en el sitio de lesión o infección

a la par de la participación del sistema nervioso autónomo, a fin de montar una repuesta integrada, mejorada y por ende más eficiente.⁸ Lo cual tiene su lógica ya que los sistemas inmune y nervioso deben detectar amenazas ambientales y generar respuestas locales y/o sistémicas, dirigidas a su control.

Es claro que la evolución no necesariamente arriba a la solución más deseable para cada problema. Lo que disponemos ha sido el resultado de una “negociación” entre los efectos beneficiosos de caracteres adaptativos y los efectos perjudiciales de los no adaptativos ligados entre sí. En nuestro extenso recorrido, los primeros segu-

ramente superaron a los segundos. Los cambios producidos en los tiempos más recientes deben haber alterado ese “pacto”, y los caracteres no adaptativos llegaron a ser una carga sustantiva para el organismo, particularmente en las especies más recientes, nosotros mismos.

Todo el conocimiento fisiopatológico, a la postre apunta a desarrollar un método de intervención. Para el caso de una respuesta tan crítica como ancestral, hay razones para pensar en la existencia de componentes específicos y otros redundantes, por lo que su *manipulación terapéutica implicará reflexionar exhaustivamente sobre qué se desea actuar.*

OSCAR BOTTASSO

*IDICER, UNR-CONICET
Suipacha 590 Rosario (2000)*

Referencias

1. Baumann H, Gauldie J. *The acute phase response.* Immunol Today 15:74-80, 1994.
2. Hotamisligil GS. *Inflammation and metabolic disorders.* Nature 444: 860-867, 2006.
3. Kotas ME, Medzhitov R. *Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility.* Cell 160: 816-827, 2015.
4. Pearce EL, Pearce EJ. *Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence.* Immunity 38: 633-643, 2013.
5. D’Attilio L, Santucci N, Bongiovanni B, Bay ML, Bottasso O. *Tuberculosis, the disrupted immune-endocrine response and the potential thymic repercussion as a contributing factor to disease pathophysiology.* Front Endocrinol 9:214, 2018.
6. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. *Effects of tumour necrosis factor antagonists on insulin sensitivity/resistance in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One 10: e0128889, 2015.
7. Hotamisligil GS. *Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorder.* Nature 542: 177-185, 2017.
8. Talbot S, Foster SL, Woolf CJ. *Neuroimmunity: physiology and pathology.* Annu Rev Immunol 34: 421-447, 2016.