



CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN

La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo
XXI

Inflammation from an immunologic perspective: a challenge to medicine in the 21st
century

Maricarmen González-Costa^{1*}, Alexander Ariel Padrón González¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: carmenmari@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

González-Costa M, Padrón González AA. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 [citado]; 18(1):30-44. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2445>

Recibido: 06 de septiembre del 2018.

Aprobado: 25 de diciembre del 2018.

RESUMEN

Introducción: La inflamación es una respuesta homeostática del organismo. Es uno de los principales motivos de consulta en Cuba y el mundo. Existe una percepción errónea de que es una entidad aislada y siempre patológica. Es un proceso dinámico, complejo, sistémico y multifactorial. Por eso constituye un reto el dilucidar los elementos, cambios tisulares que causa y cómo proceder en la clínica ante un

cuadro inflamatorio.

Objetivo: Describir la inflamación, su clasificación, elementos involucrados y cambios sistémicos desde una perspectiva inmunológica.

Material y Métodos: Se realizó una revisión sobre el tema empleando la bibliografía actualizada y luego se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos Pubmed y Scielo en el período de enero de 2013 a diciembre

de 2018.

Desarrollo: La inflamación puede clasificarse según el daño, tiempo o los efectores involucrados. Las principales moléculas son las citocinas como TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-10, IL-6, TGF- β . Participan células como los neutrófilos, mastocitos, macrófagos, linfocitos T y las del endotelio vascular. Durante el proceso inflamatorio se modifican las funciones de casi todos los sistemas de órganos. En ciertos tipos de inflamación, es la respuesta adaptativa quien origina y perpetúa el proceso inflamatorio.

ABSTRACT

Introduction: Inflammation is a homeostatic response of the body. It is one of the main reasons for consultation in Cuba and throughout world. There is a misperception that it is an isolated and always pathological entity. It is a dynamic, complex, systemic, and multifactorial process. Therefore, it is a challenge to elucidate the elements and the tissue changes that it causes to establish the best way to improve the clinical practice related to an inflammatory process.

Objective: To describe inflammation, its classification, elements involved, and systemic changes from an immunological perspective.

Material and Methods: A review of the topic was made using the updated bibliography. Free-access articles were consulted in Pubmed and Scielo databases in the period from January 2013 to December 2018.

Development: Inflammation can be classified according to the damage, time or effectors involved. The main molecules are the cytokines like TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-10, IL-6, TGF- β . Some

Conclusiones: En la actualidad se desconocen los acontecimientos que desencadenan inflamación crónica y cómo ocurre el daño tisular. El mayor desafío consiste en dilucidar las causas y mecanismos inmunológicos que conllevan a las manifestaciones inflamatorias sistémicas que se manifiestan como enfermedades neurológicas, cardiovasculares y autoinmunes, entre otras.

Palabras claves: Inflamación aguda, inflamación crónica, mediadores proinflamatorios, sepsis.

cells participate such as neutrophils, mastocytes, macrophages, T-lymphocytes, and the vascular endothelium. During the inflammatory process, the functions of almost all organ systems are modified. It produces systemic changes that are observed in physiological processes such as pregnancy or aging. Sometimes inflammation triggers diseases such as cardiovascular and neurological ones, and cancer. The pathophysiological mechanisms have not been clarified.

Conclusions: Currently, the events that trigger chronic inflammation and how tissue damage occurs are unknown. The biggest challenge is to elucidate the causes and immunological mechanisms that lead to inflammatory manifestations that are expressed as systemic neurological, cardiovascular and autoimmune diseases, among others.

Keywords: Acute inflammation, chronic inflammation, proinflammatory mediators, sepsis.

INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta de los organismos a diferentes agresiones endógenas o exógenas. Tanto la respuesta inmune innata como la adquirida intervienen en este proceso que tiene numerosos efectos locales y sistémicos. Según el tiempo de evolución puede ser aguda o crónica, aunque a veces los patrones convencionales no pueden detectar un suceso previo.⁽¹⁾

Se caracteriza por cinco signos clínicos: rubor, calor, dolor, tumor e impotencia funcional. Estas manifestaciones cardinales son causadas por la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y derivados de la sangre hacia sitios de los tejidos extravasculares donde existe una infección o lesión, provocada o no por agentes patógenos.⁽²⁾

La inflamación aguda comienza en minutos u horas y participan mecanismos de respuesta inmune innata que activan la adquirida. Puede ser resolutoria eliminando el germen, o avanzar a una sepsis o Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica causado por la infección. Hoy día se estima que la incidencia de la sepsis ha ido creciendo en alrededor de 8,7% en Europa y los Estados Unidos. La presencia de pus en la dermis, esputo amarillento y líquido cefalorraquídeo turbio, son signos característicos de una respuesta inflamatoria aguda por algún agente.^(3,4)

Mientras tanto, la inflamación crónica ocurre en días, semanas y hasta meses cuando no se ha eliminado la noxa. Los mecanismos de respuesta innata participan, pero es la adquirida la que mantiene el proceso en el tiempo y causa daño tisular. Por ejemplo, las disfunciones orgánicas que se evidencian en la sepsis son debidas a los

mecanismos efectoros del sistema inmune (SI) que causa más de 1 millón de hospitalizaciones al año.^(5,6,7)

Las afecciones inflamatorias pueden ser infecciones persistentes, enfermedades autoinmunes, exposición prolongada a tóxicos. Entre las inflamaciones de bajo grado encontramos la aterosclerosis, envejecimiento, cáncer, obesidad, enfermedades metabólicas y degenerativas.^(8,9)

La respuesta inflamatoria puede, en ocasiones, ser nociva. El SI evolutivamente se desarrolló en momentos donde las principales causas de mortalidad eran extrínsecas como infecciones de escasa duración. En la actualidad las principales causas de morbilidad son enfermedades relacionadas con el envejecimiento y el estrés. Esta pudiera ser una de las razones por las que el SI en ocasiones mantiene una respuesta exagerada en el tiempo y causa alteración de la homeostasis.

Se conoce mucho sobre los eventos moleculares y celulares involucrados en la respuesta inflamatoria aguda a las infecciones, pero poco sobre el daño en los tejidos. Existe una comprensión parcial de los acontecimientos que ocasionan una inflamación crónica como las enfermedades autoinmunes y reumatológicas. Aún se ignoran todos los cambios sistémicos que en un organismo causa la respuesta inflamatoria. Diariamente muchos pacientes acuden a la consulta de diferentes especialidades con alguna patología de base inflamatoria. Existe en la comunidad médica, y más en la población, la percepción errónea de que inflamación es sinónimo de daño. Por esta razón, en ocasiones,

debido al desconocimiento de la fisiopatología y los acontecimientos que ocurren en el proceso inflamatorio, se manejan inadecuadamente en la práctica los procedimientos para su diagnóstico, el empleo de fármacos u otras medidas terapéuticas.

La respuesta inflamatoria es muy compleja, las relaciones y nexos que se establecen entre sus elementos y etapas son múltiples. La orquestación de este proceso fisiológico imbrica casi todos los sistemas de órganos. Por esta razón, su estudio y manejo en la clínica, debe ser

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema empleando la bibliografía actualizada. Se empleó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos Pubmed y Scielo de la Biblioteca Virtual de Salud. Se tomaron como referencia las publicaciones de los últimos 5 años en el período comprendido de enero de 2013 a diciembre de 2018.

Se utilizaron los términos de búsqueda según los

DESARROLLO

La inflamación aguda es eminentemente una respuesta de defensa del organismo frente a las infecciones y agresiones. No siempre lleva a la eliminación de la noxa que la provocó y a la resolución mediante mecanismos de regulación. En ella participan elementos del SI innato que orientan la respuesta adaptativa. Mecanismos de regulación a nivel molecular, celular y sistémicos se encargan de controlar el proceso. Participan muchos sistemas de órganos homeostáticos como el Nervioso Central y Periférico,

con una visión integradora. Se deben dejar atrás los enfoques que intentan enmarcar la inflamación como un acontecimiento aislado o de una determinada especialidad médica.

Precisamente teniendo en cuenta que falta integrar elementos del conocimiento sobre este tema, que no deja de ser novedoso, se realizó la presente revisión con el objetivo de describir la inflamación, su clasificación, elementos involucrados y cambios sistémicos desde una perspectiva inmunológica.

descriptores del DeCS y MeSH.

De los 89 artículos iniciales recuperados 41 cumplían los criterios de selección, de estos, 35 estaban en idioma inglés, 6 en español. Además, se citaron 4 libros básicos de la especialidad de Inmunología.

A partir de la lectura, interpretación, análisis e integración de la información de cada fuente se reflejaron los resultados en el texto.

Cardiovascular, Endocrino, Hemolinfopoyético e Inmune, entre otros.⁽¹⁰⁾

Entre las principales causas de inflamación endógenas tenemos los patrones moleculares asociados a daño (DAMP), células senescentes y elementos del sistema de la coagulación. Los estímulos exógenos son principalmente patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP). El objetivo de toda respuesta inflamatoria es facilitar la reparación y adaptación de los tejidos a diferentes situaciones.

Desde el punto de vista efector puede resultar en resolución si se restaura la arquitectura sin fibrosis, o de lo contrario no resolutive.⁽¹¹⁾

Actualmente se emplea el término de inflamación de bajo grado cuando la concentración de los mediadores no es detectable y su expresión fenotípica no se evidencia. En relación con el cáncer, aunque no se comprende del todo el efecto del microambiente tumoral, se supone que la inflamación de bajo grado está involucrada en la etapa de carcinogénesis.⁽¹²⁾

Mediadores del proceso inflamatorio

La inflamación debe verse como la verdadera orquestación de la dinámica de la respuesta inmune. Entre las moléculas que favorecen su desarrollo se encuentran sustancias vasoactivas, citocinas, quimiocinas, metabolitos lipídicos, inmunoglobulinas, moléculas de adhesión celular (MACs), selectinas, integrinas y sus ligandos, así como los sistemas de las cininas, coagulación, complemento y el fibrinolítico. Existen variadas moléculas de las antes mencionadas que pueden desempeñar una función antiinflamatoria.⁽¹³⁾

Actualmente se emplea la detección y estudios de mediadores proinflamatorios para comprender la etiopatogenia de algunas enfermedades. Por ejemplo, la microglia produce sustancias que son claves en los procesos neurodegenerativos del Alzheimer y el Parkinson. En pacientes con manifestaciones neurológicas por el virus del dengue, mediante el empleo del reibergrama se ha comprobado que existe síntesis intratecal de inmunoglobulinas lo que permite el diagnóstico de neuroinflamación.^(14,15) Las células que intervienen en la inflamación pueden ser de la inmunidad innata como los

neutrófilos, macrófagos, mastocitos, células dendríticas a nivel del epitelio. Las células epiteliales son las primeras que detectan el daño por sus receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Los linfocitos T y B son los efectores de la inmunidad adquirida.⁽¹⁶⁾

Principales efectores

Moléculas

El sistema del complemento se puede activar por tres vías: clásica, alternativa y de las lectinas. Integrado por más de 60 proteínas zimógenas, plasmáticas y de membrana. Durante la cascada enzimática se liberan mediadores proinflamatorios con efectos locales y sistémicos. En individuos con polimorfismos en sus componentes, incrementa el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, reumatológicas como nefritis lúpica, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática y fiebre reumática, entre otras.^(17,18,19) Las citocinas proinflamatorias como las Interleucinas (IL) IL-1, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ) son detectadas en plasma en las primeras 24 horas. La activación de los macrófagos, que sintetizan el TNF- α en pulmón, riñones e hígado, estimula la producción por los linfocitos, los macrófagos y las células endoteliales de las siguientes citocinas: interferón (INF), factor estimulante de las colonias de neutrófilos (FECN) y factor activador plaquetario (PAF). El INF y la IL-1 estimulan la síntesis y liberación del óxido nítrico, inducen la quimiotaxis y activación de neutrófilos en órganos diana. La IL-6 es producida principalmente por la activación de microglías y astrocitos en diferentes regiones del cerebro.⁽²⁰⁾ La Interleucina-32 (IL-32), es una citocina

proinflamatoria, sintetizada por las NK (natural killer), monocitos, células epiteliales y linfocitos T. Estimula la producción de la proteína-2 inflamatoria de macrófagos (MIP-2), así como de varias quimiocinas y citocinas inflamatorias como son IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α . Además, se ha descrito que la IL-32 cumple una función en la patogenia de la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad inflamatoria intestinal. IL-32 β (uno de los subtipos) está implicada en el aumento de la adhesión de células del SI a células endoteliales activadas.⁽²¹⁾

Las leptinas son citocinas producidas predominantemente por los adipocitos, con un papel importante en la inflamación. Tienen un papel mayor en la fase proinflamatoria crónica como la vista en la obesidad, el síndrome metabólico y complicaciones como la aterosclerosis. Estímulos inflamatorios como lo son IL-1, lipopolisacáridos (LPS) y TNF- α pueden aumentar los niveles de las leptinas y de manera bidireccional, estas regulan la producción de TNF- α , IL-1 y IL-6, citocinas proinflamatorias que aumentan aún más el proceso inflamatorio.⁽¹³⁾

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda, pues sus niveles aumentan en respuestas inflamatorias. Es capaz de activar y regular el complemento por la vía clásica. Se sintetiza en el hígado y los adipocitos. En el suero posee dos conformaciones: monomérica o pentamérica.^(22,23)

Entre las moléculas antiinflamatorias se encuentra el TGF- β con efectos pro y antiinflamatorios, que se sintetiza por células mononucleares y macrófagos. La IL-6 según el receptor al que se una puede tener efectos que

favorecen o disminuyen la inflamación. La IL-10 producida por macrófagos permite el control de los procesos inflamatorios cuando son dañinos. Las interleucinas IL-4, 5, 9 y 13 intervienen en la estimulación de la respuesta inmune innata y adaptativa ante helmintos, alergias y reparación tisular. Son sintetizadas por las células linfocíticas innatas y los linfocitos T diferenciados a Th2.^(22,23,24)

Células

De una manera u otra casi todas las células del organismo intervienen en el desarrollo, modulación o regulación de la inflamación. Las células dendríticas son centinelas en los sitios de intercambio con el medio como la piel. Son las únicas que pueden viajar a los órganos linfoides secundarios donde presentan péptidos y secretan citocinas que direccionan la respuesta inmune según el agente invasor.⁽²⁵⁾

El mastocito es una célula derivada de la médula ósea. Se implica su participación en la fisiopatología de enfermedades anafilácticas, y algunas autoinmunes como esclerosis múltiple, artritis reumatoide. Conjuntamente con los macrófagos clásicos o M1 pueden causar daños en los procesos inflamatorios de bajo grado como la obesidad.^(26,27)

Los mastocitos de localización perivascular liberan mediadores preformados en su interior, que actúan, como aminas biógenas, quimiocinas y mediadores lipídicos con escasa o ninguna degranulación. Entre estas sustancias, cabe mencionar quimasas, triptasas, histamina, renina, prostaglandinas, leucotrienos y numerosas citocinas proinflamatorias como las antes mencionadas. Se mantienen vigilando la superficie luminal del endotelio y promueven la

recuperación en condiciones de isquemia y reparación.⁽²⁸⁾

Los neutrófilos tienen función secretora, al activarse aumentan su degranulación con la liberación de enzimas proteolíticas. Producen radicales libres de oxígeno los que causan la peroxidación de fosfolípidos de la membrana celular y que se formen leucotrienos como última estación de la cascada inflamatoria. Es por eso que tienen función de llevar el proceso hacia la resolución, de ahí que se denominen los heraldos blancos de la inflamación. Una vez contenido el proceso, otras células pueden infiltrar como eosinófilos, NK y algunos basófilos.⁽¹³⁾

En el proceso inflamatorio se favorece la diferenciación de los linfocitos T en dos tipos de poblaciones celulares: Th1 secretoras de citocinas proinflamatorias y los Th2 que producen citocinas antiinflamatorias y de esta manera regulan el proceso. Es decir, estas células Th1 y Th2 amplifican y orquestan la respuesta inmune adaptativa que permite la adaptación del hospedero durante la inflamación.^(13,29)

Fisiopatología

El estímulo nociceptivo (nocirreceptores) es el que va a producir la activación del endotelio. Primero ocurre vasoconstricción en lapsos de segundos por efectos mecánicos en respuesta tisular a una noxa por las terminaciones nerviosas, luego la vasodilatación ocasiona el aumento de la permeabilidad vascular. Las moléculas vasoactivas llegan luego para mantener el proceso, razón por la que hay enlentecimiento del flujo (abandono del flujo axial); luego el reflujo comienza a partir del estímulo mecánico antes dado. También activan el endotelio las citocinas como TNF- α , IL-1, IL-6.

Mientras que el SI reconoce estos elementos mediante receptores de patógenos como el CD14, los Toll (TLR2, TLR4, etcétera). Es decir, la noxa provoca pérdida de la homeostasia y la integridad.⁽¹³⁾

La bradicinina producida por el endotelio lleva a la vasodilatación y es responsable del dolor químico además de la PGI-2 (prostaglandina I-2 o prostaciclina), porque la presión mecánica es responsable del dolor físico. Las plaquetas actúan también en la localización del proceso y evita que la sangre siga fluyendo. Todo lo que está sucediendo depende del reconocimiento. En la remodelación del tejido (que puede llegar hasta licuarse) tienen participación los fibroblastos activados. No solo pasan al tejido células, sino que también pasa líquido que forma el signo clásico de tumor. Esto provoca que se active el factor tisular III que activa la coagulación, y así la malla de fibrina resultante favorece que se circunscriba el proceso y que no pasen células al torrente circulatorio.⁽³⁰⁾

Cambios sistémicos

- En el envejecimiento ocurre inmunosenescencia debido principalmente a involución tímica, estimulación antigénica crónica y senescencia replicativa. Se alteran los marcadores celulares con predominio de linfocitos T de memoria, y natural killers lo que conlleva a un predominio de inflamación de bajo grado y sus enfermedades asociadas como aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, demencia, cáncer.⁽³¹⁾
- Modificaciones cardiovasculares: Por ejemplo, ocurre taquicardia, la que se debe a la acción de la PGE2, la prostaciclina y el tromboxano A2 (TxA2). La hipotensión se

produce por la disminución del gasto cardíaco causada por el PAF y los factores que deprimen el miocardio como el óxido nítrico (NO), TNF- α , IL1 e IL6. Además, la arterosclerosis de coronarias y otros vasos tiene un componente inflamatorio.⁽³²⁾

- Modificaciones neurológicas: En las afecciones psicóticas como la esquizofrenia se implican mecanismos inmunológicos inflamatorios, como aumento de las NK, linfocitos B, monocitos clásicos y menos linfocitos T reguladores. La activación de la microglia es considerada crucial en los procesos neurodegenerativos inflamatorios que se asocian a Esclerosis Lateral Amiotrófica, Esclerosis Múltiple, y el Alzheimer.^(33,34)
- Cáncer: El TNF- α media la sobrevida y apoptosis de aquellas células que posean sus receptores. En los cánceres de mama y colon, polimorfismos genéticos de estos receptores de TNF se correlacionan con su aparición, progresión y aumentan el riesgo de metastásis.⁽³⁵⁾
- Cambios durante el embarazo: Durante el período gestacional la tendencia del SI es a tolerar el feto que constituye un semialoinjerto. Al comienzo de la fecundación y la implantación es necesario un patrón Th1 con predominio inflamatorio. Luego predomina una respuesta Th2 reguladora, y cerca del tercer trimestre el patrón Th1 permite el mecanismo del parto. Cambios en este balance se asocian a problemas en la implantación, abortos recurrentes, parto pretérmino. Otras alteraciones proinflamatorias como la presencia de

autoanticuerpos y cambios en el fenotipo de las células NK uterinas se asocia a infertilidad y abortos repetidos.^(36,37,38)

- Variabilidad en las funciones del Suprasistema Psiconeuroendocrinoimmune. La Psiconeuroendocrinoimmunología (PNEI) es una ciencia interdisciplinaria que estudia y valora las interacciones multidireccionales entre el comportamiento y los sistemas nervioso, endocrino e inmune y las posibles implicaciones en la clínica. Existe una comunicación multidireccional entre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y el SI. Este último libera citocinas proinflamatorias que activan el eje HHA a nivel del núcleo paraventricular del hipotálamo. Por la acción del hipotálamo y la adenohipófisis a través del sistema simpático eferente y la sustancia P, el SI produce hormonas a nivel central (timo) como la timosina, la timulina, timoestimulina y la timopoyetina que gobiernan la diferenciación y funcionalidad de los linfocitos. La timopoyetina interviene en la transmisión neuromuscular interactuando con el sistema nervioso central (SNC) y la timulina principalmente aumenta la actividad de los linfocitos T reguladores.^(13,39)

Desde el inicio de la inflamación comienzan los procesos que conllevan a su resolución. Los principales eventos son: cese del estímulo, disminución de los mediadores por aumento de su catabolismo y predominio de citocinas antiinflamatorias. Ahora bien, si no hay cese de la noxa, la intensidad de la respuesta no fue la suficiente, si los mecanismos de regulación que actuaron fueron los intrínsecos o no lograron contener el proceso, entonces la inflamación se

perpetúa pasando el proceso de agudo a crónico. Por ejemplo, en el estrés agudo de una infección se produce una fase proinflamatoria con predominio de las moléculas y células que favorecen una respuesta inmune adecuada. A nivel del sistema nervioso central se libera la hormona liberadora de corticotropina la que estimula que la adenohipófisis produzca hormona adrenocorticotropa, que en este caso estimula las suprarrenales a liberar adrenalina y noradrenalina, que actúan sobre el SI y lo activan para enfrentar al patógeno. Si esta entidad no desaparece entonces la activación crónica causa que las suprarrenales liberen corticoesteroides, lo que cambia el funcionamiento de linfocitos T, células NK e inmunoglobulinas con efectos deletéreos.⁽¹³⁾

- Efectos de la alimentación: El glutamato monosódico (GMS), sal monosódica del ácido glutámico es empleado como potenciador del sabor de los alimentos. Existen evidencias que al aumentar concentración intracerebral de glutamato también se incrementan los niveles de IL proinflamatorias. Esto se ha comprobado en lesiones cerebrales traumáticas, enfermedades neurodegenerativas e infecciones del SNC. No obstante el mecanismo causal aún no se ha dilucidado del todo.^(40,41,42)
- Efectos en el ritmo circadiano: La melatonina se produce en la glándula pineal (en mayor cantidad en las noches), la piel, la retina y la médula ósea. Sus receptores están diseminados por el sistema nervioso, cardiovascular, reproductivo y gastrointestinal. Entre sus funciones regula el ritmo circadiano, es antiinflamatoria,

inmunomoduladora y antioxidante. Permite mejoras en procesos neurológicos como el aprendizaje y la memoria, equilibra la conducta y se supone es anticancerígena. Su síntesis depende en gran medida de los ciclos de luz y oscuridad. En modelos animales y en estudios con pacientes se ha visto que niveles alterados de esta neurohormona incrementa el riesgo de cáncer y trastornos de la fertilidad, por predominio de manifestaciones inflamatorias mal controladas.^(43,44)

La inflamación actualmente no puede verse solamente como una respuesta ante un agente infeccioso. Este proceso inmune fisiológico se encarga de mantener la homeostasis del organismo ante distintas agresiones, siendo un caso particular las infecciones, y es un intento de protección de los organismos para eliminar estímulos dañinos e iniciar la cicatrización tisular. En su ausencia, las lesiones e infecciones no mejoran, lo que afecta la vida del individuo. Esta es la causa de la fina y estricta regulación de la inflamación.

El mayor desafío hoy consiste en dilucidar las causas y mecanismos inmunológicos que conllevan a las manifestaciones inflamatorias crónicas sistémicas. Estas ocurren en patologías neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple, traumatismos y accidentes vasculares encefálicos. De manera contradictoria, la evidencia apunta a que la inflamación es elemental en la regeneración del tejido nervioso dañado.

Hoy el estrés social, los hábitos y estilos de vida no saludables favorecen los procesos inflamatorios de bajo grado, lo que ha

incrementado la incidencia de afecciones como obesidad, diabetes, cáncer, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y reumatológicas. En estas situaciones la etiología es desconocida, pero lo cierto es que la respuesta inflamatoria es la causante del daño tisular. El reto más complejo es identificar y discriminar cuáles de los mediadores humorales o celulares de esta compleja respuesta biológica pudieran emplearse para la prevención, manejo y tratamiento adecuado en las distintas situaciones médicas. Otro aspecto que en ocasiones no se maneja adecuadamente en la práctica clínica, es determinar si favorecer o detener la inflamación, y en qué momento del

CONCLUSIONES

La inflamación es una respuesta de los organismos a diferentes agresiones que involucra cambios en las funciones de muchos sistemas de órganos. Se puede clasificar atendiendo a diversos criterios. En la actualidad existe una comprensión parcial de los acontecimientos que ocasionan una inflamación crónica, como las enfermedades autoinmunes y reumatológicas. Se desconoce además cómo ocurre el daño tisular y la implicación de otros sistemas como el

proceso adoptar una decisión.⁽⁴⁵⁾

En los sistemas complejos y abiertos como lo es el cuerpo humano, las relaciones causa-efecto no son lineales. Por esta razón es muy complejo el poder establecer con precisión todos los aspectos involucrados en la inflamación. Se escapan además del alcance de esta revisión otros acontecimientos químicos, físicos y biológicos. Realizar otras revisiones desde el punto de vista de otras especialidades puede ser una buena manera de interrelacionar aún más lo que se conoce sobre este tema. Lo cual repercutirá en un mejor manejo diagnóstico, terapéutico y evolución de los pacientes con manifestaciones inflamatorias.

nervioso, el cardiovascular, el endocrino y el hematológico, entre otros. El mayor desafío consiste en dilucidar las causas y mecanismos inmunológicos que conllevan a las manifestaciones inflamatorias sistémicas. Desde una visión médica integradora, este conocimiento pudiera emplearse en el tratamiento personalizado a los pacientes en un futuro.

RREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arts RW, Joosten L, Netea M. The potential role of trained immunity in autoimmune and autoinflammatory disorders. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Feb [Cited 8/07/ 2018]; 9:298. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00298/full>

2. Balusu S, Van Wonterghem E, De Rycke R, Raemdonck K, Stremersch S, Gevaert K, et al. Identification of a novel mechanism of blood brain communication during peripheral inflammation via choroid plexus-derived extracellular vesicles. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2016 Oct [Cited 15/06/2017]; 8(10): 1162-1183.

- Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27596437>
- 3 Cristobo Bravo T, Quirós Viqueira O, Rodríguez Bencomo D. Actualización en la detección y manejo de la sepsis en el menor de un año. AMC [Internet]. 2015 Oct [Citado 16/06/2017]; 19(5): 512-527. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000500011
4. Nardi MG, Farias Januario AG, Geremia Cassio F, Megiolaro F, Schneider K, Andreola Perazzoli MR, et al. Anti-inflammatory activity of berry fruits in mice model of inflammation is based on oxidative stress modulation. Pharm Res [Internet]. 2016 Mar [Cited 16/06/2017]; 8(1):S42–S49. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC44821106/>
5. Khawar Babar M, Hassan Abbasi M, Sheikh N. IL-32: a novel pluripotent inflammatory interleukin, towards gastric inflammation, gastric cancer, and chronic rhino sinusitis. Med Inflamm [Internet]. 2016 Mar [Cited 16/06/2017]; 2016:8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/8413768>
6. Wang, Wen-Ying, Meng-Shan T, Jin-Tai Y, Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. Ann Transl Med [Internet]. 2015 Jun [Cited 16/06/2017]; 3(10):136. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC44486922/>
7. Padrón-Gonzalez AA, González-Costa M, Martínez-Infante A, Padrón-Morera PJ, Dorta-Contreras AJ. Variation of major immunoglobulins in septic shock. Intensive care unit, Leon Cuervo Rubio Hospital. 2015–2017. Front Abs Book [Internet]. 2018 May; (1): 594-598. [Cited 16/06/2017]. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/325805681_Variation_of_major_immunoglobulins_in_Septic_Shock_Intensive_Care_Unit_Leon_Cuervo_Rubio_Hospital_2015-2017
8. Luft VC, Schmidt MI, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, Hunter Young J, et al. Chronic inflammation role in the obesity-diabetes association: a case-cohort study. Diabetol Metab Syndr [Internet]. 2013 Jun [Cited 16/06/2017]; 5:31. Available from:
<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-5-31>
9. Devarajan A, Shih D, Srinivasa T. Inflammation, infection, cancer and all the role of paraoxonases. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2015 Apr [Cited 16/06/2017]; 824(33): 33-41. Available from:
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-07320-0_5
10. Rojas W, Anaya JM, Cano LE, Aristizábal BH, Gómez LM, Lopera D. Inmunología de Rojas. Medellín: Editorial Fondo CIB; 2015, p.104-126.
11. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]. 2014 Jun [Cited 16/06/2017]; 69(1): 4-9. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833586>
12. Cheah M, Chen JY, Sahoo D, Contreras-Trujillo H, Volkmer AK, Scheeren FA, Volkmer JP, Weissman IL. CD14-expressing cancer cells establish the inflammatory and proliferative tumor microenvironment in bladder cancer. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2015 Apr [Cited

- 8/07/2017]; 112(15): 4725-4730. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403197/>
13. Pérez Martín OG, Vega García IG. La Inmunología en el humano sano para estudiantes de Ciencias Médicas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.p.81-82.
14. Sousa C, Biber K, Michelucci A. Cellular and molecular characterization of microglia: a unique immune cell population. *Front Immunol* [Internet]. 2017 Mar [Cited 15/06/2017]; 8:198. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5332364/>
15. Padrón-González A, González-Losada C, Dorta-Contreras J. Empleo del Reibergrama en manifestaciones neurológicas del dengue. *Rev haban cienc mèd* [Internet]. 2017 Sep [Citado 8/07/2018]; 16(5). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2004/1863>
16. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. España: Ediciones Elsevier; 2015, p.13-33.
17. Padrón-González A, Dorta-Contreras J. Activación del complemento por la vía de las lectinas: rol en las enfermedades reumáticas. *Rev Cub Reum* [Internet]. 2017 Dec [Citado 13/05/2018]; 19(3),(supl 1): [aprox: 3 pant]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/rt/printerFriendly/585/html>
18. Padrón-González A, Dorta-Contreras J. Vía de las lectinas, una ruta del complemento en construcción. *Arch Alerg Inmunol Clin* [Internet]. 2018 Abr [Citado 8/07/2018]; 49(1): 0005-0012. Disponible en: <http://www.archivos.org.ar/contenido/art.php?recordID=MTA5MQ>
19. Giang J, J-Seelen MA, A van Doorn, Rissmann R, Prens P, Damman J. Complement activation in inflammatory skin diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Apr [Cited 8/07/2018]; 9:00639. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00639/full?utm_source=F-AAE&utm_medium=EMLF&utm_campaign=MRK_608868_35_Immuno_20180419_arts_A
20. Chen J, Wu Y, Yu J, Shen J. Association between tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of osteoarthritis in a Chinese population. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2018 May [Cited 15/06/20]; 51(8): e7311. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5999064/>
21. Khawar B, Abbasi MH, Sheikh N. A panoramic spectrum of complex interplay between the immune system and IL-32 during pathogenesis of various systemic infections and inflammation. *Europ Journ Med Res* [Internet]. 2015 Ene [Cited 15/06/20]; 20(7): [aprox: 15 pant] Available from: <http://doi.org/10.1186/s40001-015-0083-y>
22. Chirco RK, Potempa LA. C-Reactive protein as a mediator of complement activation and inflammatory signaling in age-related macular degeneration. *Front Immunol* [Internet]. 2017 Mar [Cited 15/06/20]; 9:539. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00539/full>
23. Iglesias-González IM, Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Junco-Calzadilla R, Ramírez Agüera PJ, Torres López D, Janero Valdés A. Reactantes de fase aguda en reumatología. *Rev Cubana*

- Reumatol [Internet]. 2014 Dec [Citado 27/03/2018]; 16(1):59-62. Available from: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/314>
24. Christoph Klose Ch, Mahlakiv T, Moeller J, Rankin L, Flamar A-L, Kabata H, et al. The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation. Nature [Internet]. 2017 Sep [Cited 15/06/2018]; 549(7671): 282-286. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28869965>
25. Dudeck J, Medyukhina A, Fröbel J, Svensson CM, Kotrba J, Gerlach M, et al. Mast cells acquire MHCII from dendritic cells during skin inflammation. J Exp Med [Internet]. 2017 Dec [Citado 2018 Jul 8]; 214(12): 3791-3811. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29084819>
26. Xu Y, Chen G. Mast cell and autoimmune diseases. Mediators Inflamm [Internet]. 2015 Mar [Cited 8/07/2018]; 2015: 246126. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/246126/>
27. He J, Yuan G, Cheng F, Zhang J, Guo X. Mast cell and M1 macrophage infiltration and local pro-inflammatory factors were attenuated with incretin-based therapies in obesity-related glomerulopathy. Metab Syndr Relat Disord [Internet]. 2017 Sep [Cited 13/05/2018]; 15(7):344-353.
28. Bulfone-Paus S, Bahri R. Mast cells as regulators of T cell responses. Front Immunol [Internet]. 2015 Aug [Cited 15/06/2018]; 6:394.
29. Lucke S, Hoene A, Walschus U, Anette KA, Pissarek JW, Schlosser M. Acute and chronic local inflammatory reaction after implantation of different extracellular porcine dermis collagen matrices in rats. Biomed Res Int [Internet]. 2015 Ene [Cited 8/07/2018]; 2015:10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/938059/>
30. Owen JA, Punt J, Sharon A. Kuby Inmunología. Ciudad de México: Editorial Mc Graw Hill Education; 2014, p.485-515.
31. Maeve Rea I, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Denis Alexander H, Ross OA. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. Front Immunol [Internet]. 2018 Apr [Cited 13/05/2018]; 9:586. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29686666>
32. Zanolli L, Boutouyrie P, Fatuzzo P, Granata A, Lentini P, Oztürk K, et al. Inflammation and aortic stiffness: an individual participant data meta-analysis in patients with inflammatory bowel disease. J Am Heart Assoc [Internet]. 2017 Ago [Cited 13/05/2018]; 6(10):12. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007003>
33. Fernández-Egea E, Vértes PE, Flint SM, Turner L, Mustafa S, Hatton A, et al. Peripheral immune cell populations associated with cognitive deficits and negative symptoms of treatment-resistant schizophrenia. PLoS ONE [Internet]. 2016 May [Cited 13/05/2018]; 11(5): e015563. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27244229>

34. Navarro V, Sánchez-Mejías E, Jiménez S, Muñoz-Castro CI, Sánchez-Varo R, Dávila JC, et al. Microglia in Alzheimer's disease: activated, dysfunctional or degenerative. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018 May [Cited 13/05/2018]; 10: 00140. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00140/full>
35. Slattery ML, Lundgreen A, Torres-Mejía G, Wolff RK, Hines L, Baumgartner K, John EM. Diet and lifestyle factors modify immune/inflammation response genes to alter breast cancer risk and prognosis: The Breast Cancer Health Disparities Study. *Mutat Res* [Internet]. 2014 Dec [Cited 13/05/2018]; 770:19-28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4201121/>
36. Aghaepour N, Ganio EA, Mcilwain D, Tsai AS, Tingle M, Van Gassen S, Gaudilliere DK. An immune clock of human pregnancy. *Sci Immunol* [Internet]. 2017 Sep [Cited 5/07/2018]; 2(15). Available from: <https://biblio.ugent.be/publication/8550731>
37. Huo Y, Xu Y, Wang J, Wang F, Liu Y, Zhang Y, Zhang B. Analysis of the serum reproductive system related autoantibodies of infertility patients in Tianjin region of China. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015 Aug [Cited 5/07/2018]; 8(8):14048-14053. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613051/>
38. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2014 Sep [Cited 5/06/2018]; 72(3): 262-269. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807109>
39. Lutgen V, Narasipura SD, Sharma A, Min S, Al-Harhi L. β -Catenin signaling positively regulates glutamate uptake and metabolism in astrocytes. *J Neuroinflamm* [Internet]. 2016 Sep [Cited 22/01/2018]; 13(1): 242. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27612942>
40. Hawkins RA, Viña JR. How Glutamate is managed by the blood-brain barrier. *Biology (Basel)*. [Internet]. 2016 Oct [Cited 11/01/2018]; 5(4):37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5192417/>
41. Bading H. Therapeutic targeting of the pathological triad of extrasynaptic NMDA receptor signaling in neurodegenerations. *J Exp Med* [Internet]. 2017 Mar [Cited 11/01/2018]; 214(3): 569-578. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209726>
42. Stefani MA, Modkovski R, Hansel G, Eduardo R, Zimmer ER, Kopczynski A, Muller A, et al. Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2017 Jun [Cited 21/01/2018]; 4(6): 392-402. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454398/>
43. Zamfir Chiru AA, Popescu CR, Gheorghe DC. Melatonin and cancer. *J Med Life* [Internet]. 2014 Sep [Cited 21/01/2018]; 7(3): 373-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4233441/>

44. Ferreira CS, Carvalho KC, Maganhin CC, Paiotti APR, Oshima CTF, Simões MJ, et al. Does melatonin influence the apoptosis in rat uterus of animals exposed to continuous light? Apoptosis [Internet]. 2016 Feb [Cited 21/01/ 2018]; 21(2): 155-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542995>

45. Padrón-González A, Martínez-Infante A. Estrés, psiconeuroendocrinoinmunología y enfermedades reumatológicas. Actualización del tema. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2018 Dec [Citado 7/12/2018]; 20(3): e628. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000300012&lng=en

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.