



ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO

INFLAMACIÓN

- **Cascada de respuestas a una lesión tisular, a la infección o a alteraciones de la respuesta inmunitaria y que se caracteriza a nivel periférico por los signos clásicos de RUBOR, CALOR, EDEMA, DOLOR Y PÉRDIDA DE LA FUNCIÓN.**
- **Una respuesta inflamatoria NORMAL es un proceso agudo y autolimitado que se resuelve cuando cesa o se elimina el estímulo que la causa.**
- **La inflamación crónica y /o inmunitaria pueden producirse por una inflamación inadecuada (alergia) o si la respuesta inflamatoria normal evoluciona hacia la cronicidad porque el agente causal no se elimina (transplante, autoinmunidad, gota...).**

La liberación de ácido araquidónico o de otros ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono, el icosatrienoico y el ecosapentanoico, de las reservas hísticas, es la primera fase de la síntesis de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Una vez liberado el ácido araquidónico de las reservas hísticas, se inicia su transformación en prostaciclina, prostaglandinas y tromboxano mediante la ciclación e incorporación de oxígeno molecular, catalizada por la ciclooxigenasa que está presente en la mayoría de las células. Las lipooxigenasas metabolizan también el ácido araquidónico hasta dar diversos productos con el grupo hidroxí-peroxi en posiciones distintas e incrementar así la síntesis de leucotrienos. Los metabolitos del ácido araquidónico, tanto de la vía de la ciclooxigenasa como de la lipooxigenasa, tienen una definida e importante participación en las diversas etapas del proceso inflamatorio. Diversos fármacos contribuyen a mejorar el proceso inflamatorio al inhibir enzimas específicas.

¿Con qué estrategias terapéuticas contamos?

Centrándonos en la fisiopatología de la inflamación podemos:

1. **Si conocemos las vías de activación a nivel molecular podemos modificar la acción de los mediadores de señalización** del proceso inflamatorio y / o **suprimir la actividad** de los componentes del sistema inmunitario (alteran las vías de señalización de la histamina eicosanoides, citocinas, quimiocinas y las células del sistema inmune).
A lo largo de los seminarios podremos aprender a trabajarla a nivel molecular mediante bioquímica por alimentación, conocer también algunos fármacos usados por los médicos.
2. **Modificar el estímulo fisiopatológico subyacente** eliminando así la activación de la inflamación (infección, alergias, trastornos metabólicos, problemas metaméricos, estructurales...).para ello deberemos profundizar en la anatomía , fisiología, biomecánica y bioquímica. Este será el core de la formación en OSTEOPATÍA.

ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO

A LA HORA DE ENFOCAR LOS TRATAMIENTOS DEBEMOS CONSIDERAR:

HISTAMINA (ENFOQUE FISIOPATOLÓGICO)→ SE DESARROLLARÁ EN ENDOCRINO.

1. Papel importante en la respuesta inmunitaria e inflamatoria (inicia la respuesta tisular y la anafilaxia).
2. Regulación de la circulación sanguínea local.
3. Control de la secreción ácido-gástrica.
4. Actúa en los procesos de cicatrización y reparación tisular.
5. Neurotransmisor SNC.

EICOSANOIDES.

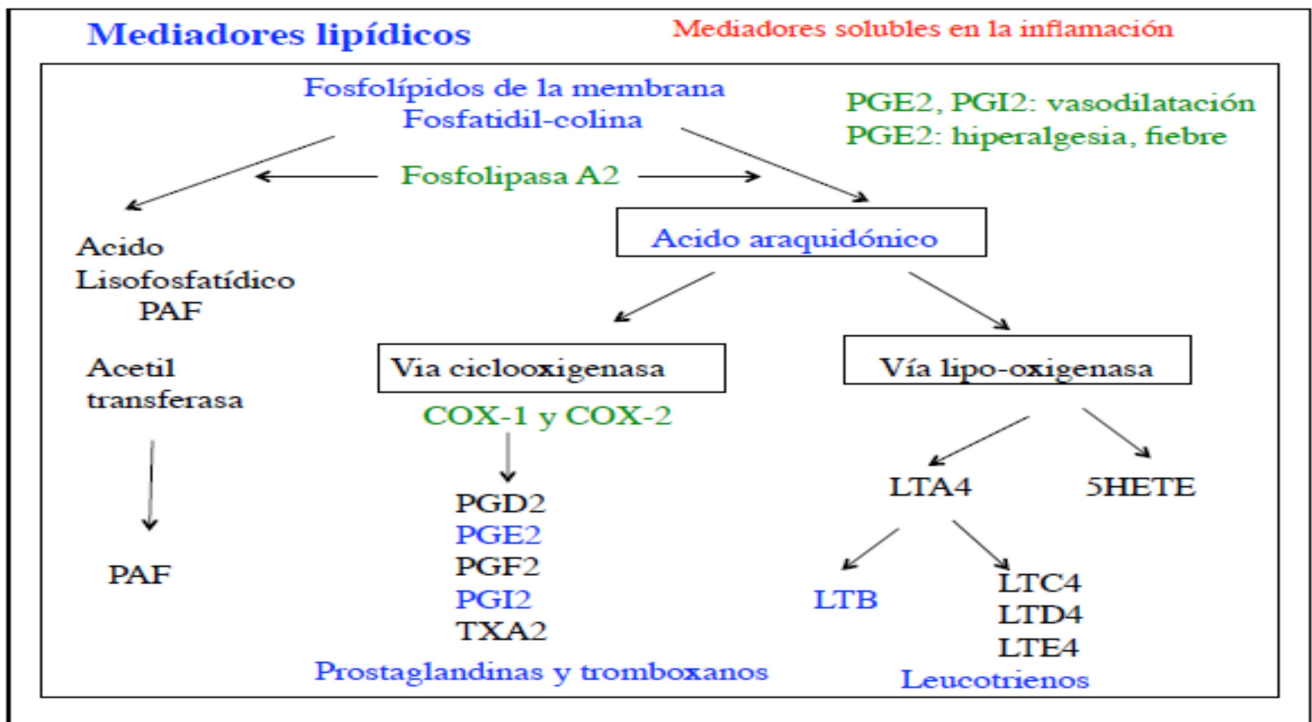
Se trata de mediadores formados "*de novo*" a partir de fosfolípidos de la membrana celular. Intervienen en el control de muchos procesos fisiológicos, encontrándose, *desde un punto de vista farmacológico*, entre los mediadores y moduladores más importantes de la reacción inflamatoria.

INFLAMACIÓN:

- La inflamación es un proceso fisiológico en respuesta a una agresión tisular. La lesión provoca la **liberación de los fosfolípidos (FL) de la membrana celular, estos son transformados por acción de la enzima fosfolipasa A2 en ácido araquidónico (AA).**
- El AA en presencia de la enzima ciclooxygenasa (COX) genera prostaglandinas (PGs).
- Las PGs excitan las terminaciones nerviosas (nociceptores) desencadenando la sensación de dolor y comenzando el proceso inflamatorio en el sitio de la lesión, donde se liberan otros mediadores tales como bradiquinina, histamina, potasio, óxido nítrico, interleuquinas, etc.



ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO



La inflamación es un proceso fisiológico en respuesta a una agresión tisular. La lesión provoca la liberación de los fosfolípidos (FL) de la membrana celular, estos son transformados por acción de la enzima fosfolipasa A2 en ácido araquidónico (AA). El AA en presencia de la enzima ciclooxigenasa (COX) genera prostaglandinas (PGs). Las PGs excitan las terminaciones nerviosas (nociceptores) desencadenando la sensación de dolor y comenzando el proceso inflamatorio en el sitio de la lesión, donde se liberan otros mediadores tales como bradiquinina, histamina, potasio, óxido nítrico, interleuquinas, etc.

Una vez liberado el ácido araquidónico de las reservas hísticas, se inicia su transformación en prostaciclina, prostaglandinas y tromboxano mediante la ciclación e incorporación de oxígeno molecular, catalizada por la ciclooxigenasa que está presente en la mayoría de las células

ÁCIDO ARAQUIDÓNICO:

- La liberación de ácido araquidónico es la primera fase de la síntesis de las prostaglandinas(HORMONAS AUTOCRINAS Y PARACRINAS, SECRECIÓN MUCUS GÁSTRICO,, CONTRACCIÓN MS LISA,, VASODILATACIÓN , PERMEAB VASCULAR), tromboxanos(COAGULACIÓN Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA, BRONCOCONSTRUCTOR) y leucotrienos(CONSTRUCTORES MS LISA , EDEMA E INFL CRÓNICA).
- **Las lipooxigenasas metabolizan también el ácido araquidónico hasta dar diversos productos con el grupo hidrox-peroxi en posiciones distintas e incrementar así la síntesis de leucotrienos.** Los metabolitos del ácido araquidónico, tanto de la vía de la ciclooxigenasa como de la lipooxigenasa, tienen una definida e importante participación en

ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO

las diversas etapas del proceso inflamatorio. Diversos fármacos contribuyen a mejorar el proceso inflamatorio al inhibir enzimas específicas.

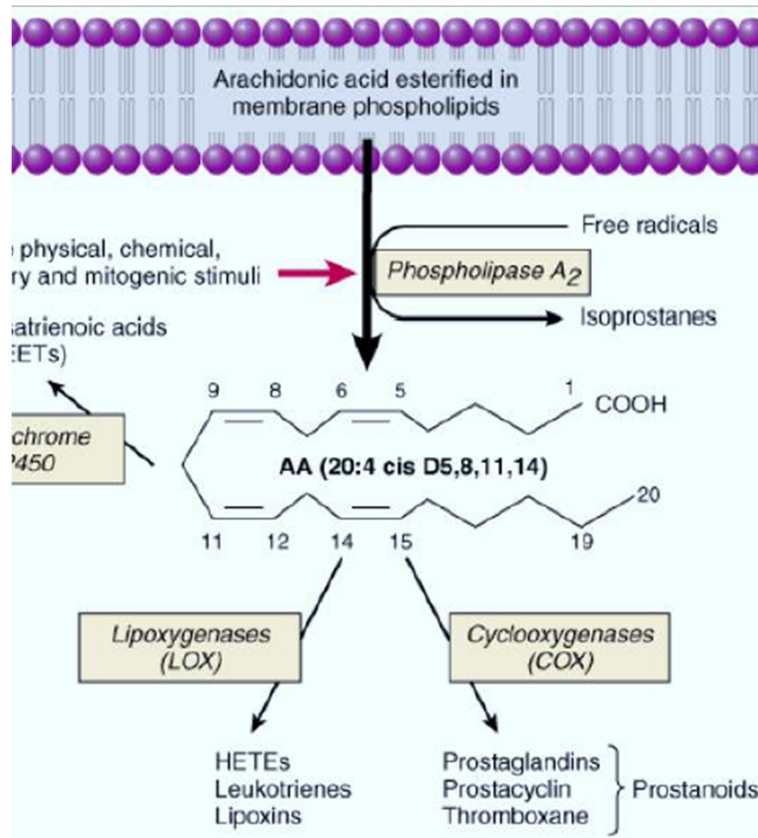
Hasta la fecha, se han descubierto diferentes vías a partir de la transformación del AA:

- 1- La vía de la 5-lipooxigenasa hacia los leucotrienos (LT), que son extremadamente **constrictores de la musculatura lisa, participan en los procesos de inflamación crónica** aumentando la permeabilidad vascular y favoreciendo el edema de la zona afectada. El ácido acetilsalicílico a bajas dosis es inhibidor específico de esta vía, evitando además la acción de los tromboxanos.
- 2- **La vía de la COX-1 (tejidos) hacia las prostaglandinas E2, con el resultado de estimular los receptores de dolor;** además, tiene las prostaglandinas citoprotectoras que preservan fundamentalmente las funciones del estómago y riñones; aquí los AINES (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos) son inhibidores de esta vía en dosis terapéuticas, pero no inhiben la vía de la lipooxigenasa y por tanto no suprimen la formación de leucotrienos.
- 3- **La vía de la COX-2 (tejidos) hacia las prostaglandinas, relacionadas fundamentalmente con la inflamación; aquí los AINES convencionales** son inhibidores de esta vía si se utilizan en altas dosis o si se emplean los AINES COX-2 selectivos como la nimesulida o el celecoxib, en dosis terapéuticas, que son bajas con respecto a otros AINES.
- 4- **La vía de la COX-3 (cerebro, corazón) involucrada con las prostaglandinas relacionadas con la fiebre; aquí el paracetamol ha mostrado inhibición específica de esta vía.**



ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO

Prostaglandinas mediadoras en la tendinopatía:



- Las prostaglandinas se sintetizan desde el ácido araquidónico mediante las COX-1 Y COX-2.
- El ácido araquidónico es derivado de la membrana celular fosfolípídica por la actividad de la enzima fosfolipasa en respuesta al trauma, a las citoquinas y a factores de crecimiento (Funk, 2001).
- Las prostaglandinas actúan de modo autocrino y paracrino en concentraciones nanomolares. Las de la serie 2 son las más activas biológicamente. Estos mediadores lipídicos ejercen sus efectos biológicos uniéndose a receptores presentes en la superficie de la membrana celular.
- La producción constitutiva de prostaglandinas es un prerequisite para los procesos fisiológicos normales como la remodelación ósea, la vasodilatación y vasoconstricción, la permeabilidad vascular, la agregación plaquetaria o la respuesta de las células tendinosas al movimiento.

(Dunn, 1987; Graham et al., 2009; Petrucci et al., 2011; Saito et al., 1988; Williams, 1979)



ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO

El ácido linoléico (omega 6) tiene la última insaturación a seis posiciones del final , produce el ácido araquidónico y pueden formar directamente las prostaglandinas proinflamatorias (Pglándina G2) .

El ácido linolénico (omega 3) tiene la última insaturación a 3 posiciones del final lo que impide que produzca por si mismo araquidónico , producen la PG g3 antiinflamatoria).

LA OXIDACIÓN CATALÍTICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS ES UN REQUISITO PARA LA PRODUCCIÓN DE EICOSANOIDES QUE TIENE LUGAR GRACIAS A DOS FAMILIAS DE ENZIMAS (COX1 Y 2) Y LIPOOXIGENASAS. EL PRIMER PASO DE LA SÍNTESIS DE EICOSANOIDES OCURRE CUANDO LA CÉLULA ES ACTIVADA POR LESIÓN CELULAR, CITOQUINAS, FACTORES DE CRECIMIENTO U OTROS ESTÍMULOS. PGD2 is degraded to 15d-PGJ2 (through COX-2), a strong ligand to PPAR γ and has strong anti-inflammatory Properties.

Numerosos estudios han demostrado que los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) están implicados en varias vías metabólicas tales como la homeostasis glucídica y de lípidos y entre otras en el control de la proliferación y diferenciación celular¹⁻⁵.

Los PPARs son factores de transcripción dependientes de ligando que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares hormonales^{6,7}. El nombre de PPAR deriva en los roedores⁸ de su capacidad para estimular la proliferación de peroxisomas, organelas que intervienen en la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

PPAR- α se expresa fundamentalmente en el hígado, riñón y músculo esquelético e interviene en la oxidación de los ácidos grasos^{6, 10}. PPAR- b/d interviene, entre otros procesos, en el desarrollo, implantación del embrión, mielinización del cuerpo calloso, etc¹¹. PPAR-g se expresa principalmente en el tejido adiposo donde constituye un regulador principal de la diferenciación adipocitaria y participa en la homeostasis glucídica^{6,7}. Sin embargo, también se expresa en otros territorios como en el riñón y en los vasos sanguíneos por lo que se le ha supuesto un papel en la regulación del tono vascular¹². Algunas de las variantes alélicas y mutaciones caracterizadas en el gen PPAR-g humano se han asociado con la obesidad, la hipertensión arterial y la hipertensión arterial relacionada con la obesidad¹³⁻¹⁸

Rossi, A. G. & Sawatzky, D. A. *The resolution of inflammation* (Birkhäuser, Basel, 2008), p. 7.

OMEGA 6, OMEGA 3:

- El ácido linoléico (omega 6) tiene la última insaturación a seis posiciones del final , produce el ácido araquidónico y pueden formar directamente las prostaglandinas proinflamatorias (Pglándina G2) . El ácido linolénico (omega 3) tiene la última insaturación a 3 posiciones del final lo que impide que produzca por si mismo araquidónico, producen la PG g3 antiinflamatoria).

ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO

- LA OXIDACIÓN CATALÍTICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS ES UN REQUISITO PARA LA PRODUCCIÓN DE EICOSANOIDES QUE TIENE LUGAR GRACIAS A DOS FAMILIAS DE ENZIMAS (COX1 Y 2) Y LIPOOXIGENASAS. EL PRIMER PASO DE LA SÍNTESIS DE EICOSANOIDES OCURRE CUANDO LA CÉLULA ES ACTIVADA POR LESIÓN CELULAR, CITOQUINAS, FACTORES DE CRECIMIENTO U OTROS ESTÍMULOS.

EICOSANOIDES (prostanoides): METABOLISMO.

- INACTIVACION RAPIDA:** captación muy elevada en pulmón con un aclaramiento de 1er paso del 95% para la PGE1, PGE2, PGF2 α .
- INACTIVACIÓN LENTA POR ENZIMAS OXIDANTES**
- SEMIVIDA DE LA MAYORIA DE LAS PGs** < 1 minuto.
- LA PGI2 NO ES ACLARADA EN EL PULMON PERO SU SEMIVIDA ES** < 5 minutos,
- EL TXA2 SE HIDROXILA RAPIDAMENTE A TXB4** (inactivo) (30 seg.).

EICOSANOIDES: ACCIONES FARMACOLOGICAS	
ACCION	EICOSANOIDES IMPLICADOS
Vasoconstricción.	PGF2 α , TXA2, LTC4, LTD4, LTE4.
Vasodilatación (eritema).	PGE1, PGE2, PGD2, LXA4, LXB4, LTB4.
↑ Permeabilidad vascular y edema (tumefacción).	PGE1, PGE2, PGD2.
↑ Quimiotaxis y adhe. leucocitaria.	LXA4, LXB4, LTB4, HETE.
Dolor e hiperalgesia.	PGE2, PGI2, LTB4.
Fiebre y calor local.	PGE2, PGI2, LXA4.
Constricción M.L. G.I.	PGE2, PGF2 α , PGI2.
Bronco-constricción.	PGF2 α , TXA2, LTC4, LTD4, LTE4.
Bronco-relajación.	PGD2, PGE1, PGE2, PGI2.
Pro-agregación plaquetaria	TXA2.
Anti-agregación plaquetaria	PGE1, PGI2.
Riñón (↑ renina, ↑ Filt. glomerular)	PGE1, PGE2, PGI2.
Útero ↑ maduración del cuello, ↑ contractilidad,	PGE2, PGF2 α .

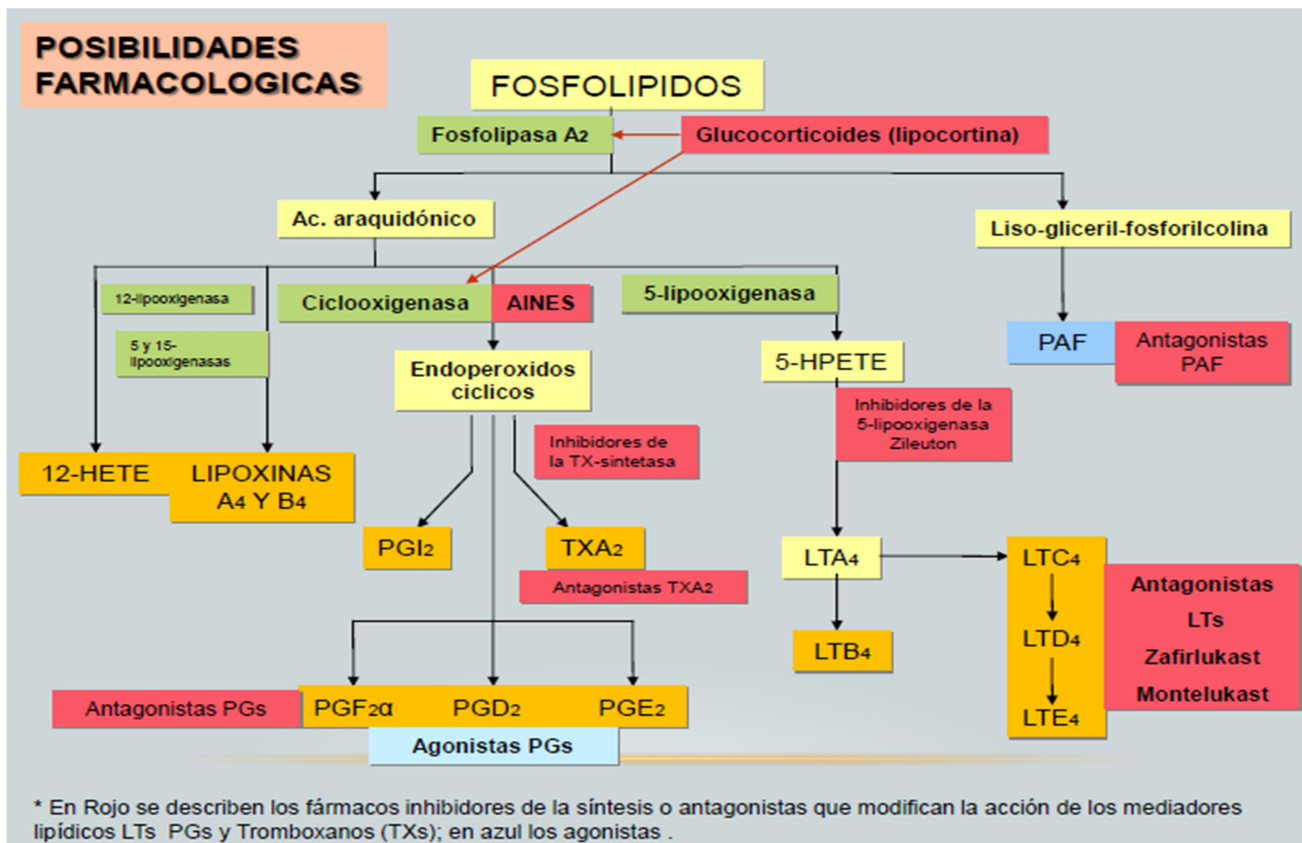
La liberación de ácido araquidónico o de otros ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono, el icosatrienoico y el ecosapentanoico, de las reservas hísticas, es la primera fase de la síntesis de las prostaglandinas(HORMONAS AUTOCRINAS Y PARACRINAS, SECRECIÓN MUCUS GÁSTRICO, CONTRACCIÓN MS LISA,, VASODILATACIÓN , PERMEAB VASCULAR), tromboxanos



ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO

(COAGULACIÓN Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA, BRONCOCONSTRUCTOR) y leucotrienos (CONSTRICTORES MS LISA, EDEMA E INFL CRÓNICA).

Una vez liberado el ácido araquidónico de las reservas hísticas, se inicia su transformación en prostaciclina, prostaglandinas y tromboxano mediante la ciclación e incorporación de oxígeno molecular, catalizada por la ciclooxigenasa que está presente en la mayoría de las células. **Las lipooxigenasas metabolizan también el ácido araquidónico hasta dar diversos productos con el grupo hidroxí-peroxi en posiciones distintas e incrementar así la síntesis de leucotrienos.** Los metabolitos del ácido araquidónico, tanto de la vía de la ciclooxigenasa como de la lipooxigenasa, tienen una definida e importante participación en las diversas etapas del proceso inflamatorio. Diversos fármacos contribuyen a mejorar el proceso inflamatorio al inhibir enzimas específicas.

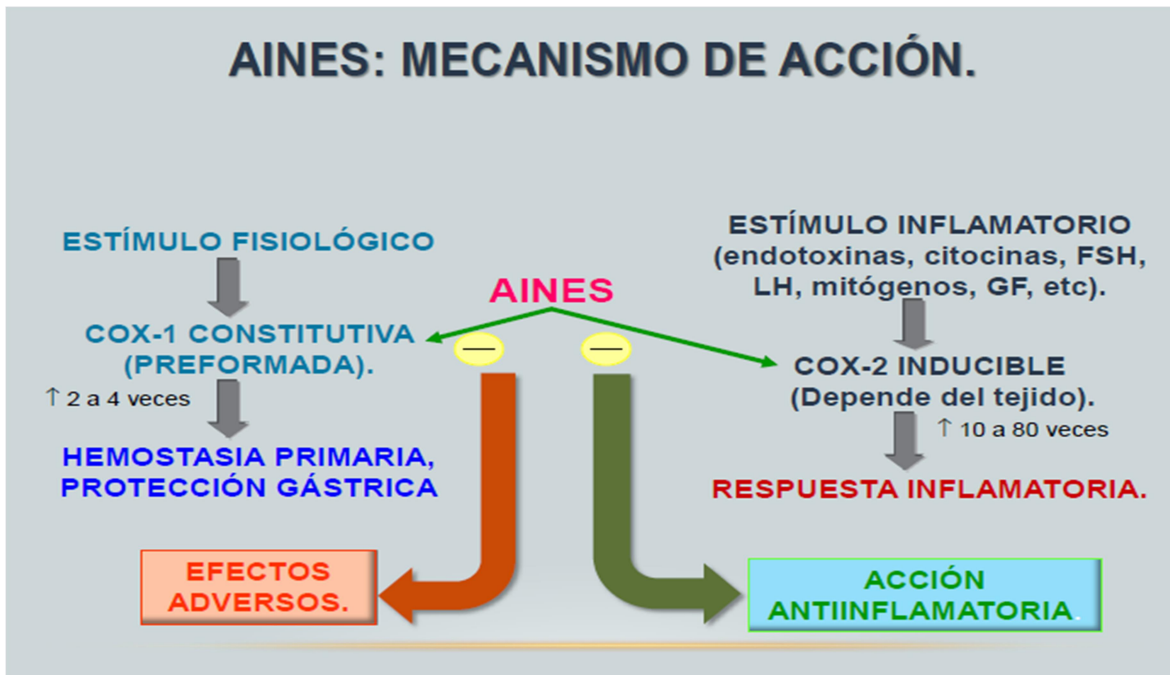


Inhibición. Los **antagonistas de PAF** son un tipo de receptores ligando o un fármaco que no provoca respuesta inflamatoria tras la unión, pero bloquea o disminuye el efecto de **PAF**. Ejemplos de **antagonistas de PAF** son: ... SM-12502: inhibe la formación de plaquetas y de los mediadores de la inflamación



ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO

AINES: MECANISMO DE ACCIÓN.



DADO QUE LAS PROSTAGLANDINAS PARTICIPAN EN LAS RESPUESTAS INFLAMATORIAS AL ESTIMULAR LAS TERMINACIONES NERVIOSAS DEL DOLOR, LOS AINES INHIBEN LA COCLOOXIGENASA Y LA PRODUCCIÓN DE PROSTAGLANDINAS. LAS PROSTAGLANDINAS MANTIENEN LA INTEGRIDAD Y PROLIFERACIÓN DE LA MUCOSA GÁSTRICA.

DADO QUE LAS PROSTAGLANDINAS PARTICIPAN EN LAS RESPUESTAS INFLAMATORIAS AL ESTIMULAR LAS TERMINACIONES NERVIOSAS DEL DOLOR, LOS AINES INHIBEN LA COCLOOXIGENASA Y LA PRODUCCIÓN DE AINES:

DERV. DEL Ac. SALICÍLICO: ASPIRINA (AAS), SALICILATO SÓDICO, SALICILATO DE MAGNESIO, SALICILAMINA, SALSALATO, DIFLUNISAL.

DERV. DEL PARAAMINOFENOL: PARACETAMOL, FENACETINA, PIRAZOLONAS, METAMIZOL (DIPIRONA), PIRAZOLIDINDIONAS, FEILBUTAZONA.

DERV. DEL Ac. PROPIÓNICO: IBUPROFENO, NAPROXENO, DEXIBUPROFENO, DEXKETOPROFENO, FENBRUFENO, FULBIPROFENO.

DERV. DEL Ac. ACÉTICO: INDOMETACINA, DICLOFENACO, SULINDACO.

Ac. FENÁMICOS: Ac. MEFENÁMICO, Ac. FLUFENÁMICO.

DERV. DEL Ac. NICOTÍNICO: ISONIXINA.



ANÁLISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO

OXICAMS:PIROXICAM,TENOXICAM,MIELOXICAM.

ALCANTONAS:NAMEBUTONA,SULFOANILINAS,NIMESULIDA.

SELECTIVOS COX-2:CELECOXIB,ETORICOXIB,PARECOXIB.

1. Mediadores preformados (efecto inmediato) Aminas vasoactivas: -Histamina, triptasa y serotonina (mastocitos) Péptidos vasoactivos Sustancia P (neuronas) Prod deg fibrina, F Hageman C3a, C5a Proteasas: Tripsina Plasmina Serina proteasas Metaloproteasas Proteínas catiónicas ECP Mieloperoxidasa-3 y ANCA	2. Mediadores neoformados Citocinas Pro-inflamatorias IL-1, IL-6, TNFα Antiinflamatorias IL-10, TGFβ, IL-1RA, TNFR Quimiocinas IL-8, eotaxina, MCP-1, RANTES Mediadores lipídicos PAF Prostglandinas PGE₂ vasodilatación Leucotrienos fiebre Radicales libres Sistema NADPH-oxidasa Sistema peroxidasa
--	--

LA TRIPTASA: SERINA PROTEINASA CONTENIDA EN LOS MASTOCITOS USADA COMO MARCADOR DE LA ACTIVACIÓN DE ESTOS. RESPONSABLE DE, POR EJEMPLO SINTOMAS GRIPALES.

PROD DE DEGRADACIÓN DE LA FIBRINA (ACT PLASMINA POR RED PPARCIA DE O₂ o inf bacterianas) como el dímero d . Fx xii de coagulación (FX HAGEMAN)

01 Nov 30;294(5548):1871-5.

glandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology.

information

idins and leukotrienes are potent eicosanoid lipid mediators derived from phospholipase-released arachidonic acid that numerous homeostatic biological functions and inflammation. They are generated by cyclooxygenase isozymes and nase, respectively, and their biosynthesis and actions are blocked by clinically relevant nonsteroidal anti-inflammatory generation coxibs (selective inhibitors of cyclooxygenase-2), and leukotriene modifiers. The prime mode of prostaglandin action is through specific G protein-coupled receptors, many of which have been cloned recently, thus enabling spec agonist and antagonist development. Important insights into the mechanisms of inflammatory responses, pain, and fever om our current understanding of eicosanoid biology.

9303 DOI: 10.1126/science.294.5548.1871

r MEDLINE]