UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

RESPUESTA ANAFILACTICA DEL MUSCULO LISO UTERINO DE COBAYOS SENSIBILIZADOS POR VIA INTRAPERITONEAL Y RESPIRATORIA

T E S I S

Que para obtener el Título de:

Médico Veterinario Zootecnista

p r e s e n t a

PEDRO MIRANDA VIRAMONTES

Asesor: M.V.Z. Luis M. Montaño Ramírez

México, D. F. 1986

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESPUESTA ANAFILACTICA DEL MUSCULO LISO UTERINO DE COBAYOS SENSIBILIZADOS POR VIA INTRAPERITONEAL Y RESPIRATORIA

Tesis presentada ante la
División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la
Universidad Nacional Autonoma de México
para la obtención del título de
Médico Veterinario y Zootecnista
por

Pedro Miranda Viramontes
Asesor: M.V.Z. Luis M. Montaño Ramírez

México, D. F.
1986

A MIS QUERIDOS PADRES

ANGEL MIRANDA BERMUDEZ

EMILIA VIRAMONTES PEREZ

....Agradezco el infinito esfuerzo que hicieron desde aquel momento que decidieron venirse a la capital; sin ningún otro propósito, que buscar el bienestar de sus hijos. Con este trabajo de tesis culminé lo que ustedes empezaron.

A MIS HERMANOS

PLACIDO +

MARIA +

MARIA DEL ROSARIO

ELVIA

FERNANDO

ROSELIA

IRENE

DANILA

ISAIAS

FABIOLA

....Gracias por estar unidos, aún en los problemas más difíciles contarán siempre conmigo.

A MI ESPOSA

MONICA ALEJANDRA

A MI HIJA

STEPHANIE YALILEE

....Ustedes son quienes edificarán la grandeza de mi felicidad.

A MI ASESOR

M.V.Z. LUIS MANUEL MONTAÑO RAMIREZ

....Sincera gratitud por sus valiosos consejos.

A MI HONORABLE JURADO

M.V.Z. GUSTAVO FRANCO FRAGOSO

M.V.Z. RAYMUNDO MARTINEZ PEÑA

M.V.Z. CIRIACO TISTA OLMOS

M.V.Z. ALEJANDRO PARRA CARRETERO

M.V.Z. ISMAEL ESCAMILLA GALLEGOS

....Por aceptar ser quien califique mis conocimientos obtenidos durante el transcurso de la carrera.

CONTENIDO

Página

RESUMEN..... 1

INTRODUCCION..... 3

MATERIAL Y METODOS..... 12

RESULTADOS..... 16

DISCUSION..... 18

LITERATURA CITADA..... 21

FIGURAS..... 26

MIRANDA VIRAMONTES PEDRO, Respuesta Anafiláctica del Músculo Liso Uterino de Cobayos Sensibilizados por Vía Intraperitoneal y Respiratoria (Bajo la dirección de Luis Manuel Montaño Ramírez).

RESUMEN

De los modelos de broncoconstricción alérgica experimental aguda, el cobayo inmunizado por vía intraperitoneal, es el modelo animal habitualmente utilizado. No obstante tiene la desventaja de que la respuesta de broncoconstricción inducida por el antígeno se produce como parte de una reacción anafiláctica generalizada. Con el objeto de demostrar que la inmunización de los cobayos por vía respiratoria, con Bordetella pertussis y ovoalbúmina, se sensibiliza, principalmente el músculo liso traqueobronquial y no otros tejidos, se diseñaron los siguientes experimentos: Se realizaron dos modelos de broncoconstricción alérgica, cuya diferencia se basó en la forma de inmunización; vía intraperitoneal versus vía respiratoria, con Bordetella pertussis y ovoalbúmina. Posteriormente se estudió el músculo liso uterino de ambos modelos en cámaras de órganos aislados. La administración de diferentes concentraciónes de ovoalbúmina (0.01-31.0 µg/ml) a las preparaciónes de útero, produjo una respuesta de contracción en ambos grupos de cobayos. Sin embargo, se comprobó que el múscu-

lo liso uterino de los cobayos sensibilizados por vía intra-- peritoneal fue aproximadamente 1000 veces más sensible a la - ovoalbúmina que el de los animales sensibilizados por vía res piratoria. Además se pudo observar que el tejido del modelo - intraperitoneal, produjo una respuesta de contracción 3 veces mayor que el tejido de cobayos inmunizados por vía respiratoria a concentraciónes de 31.0 µg/ml de ovoalbúmina. Estos resultados sugieren que la inmunización de los animales por vía respiratoria, representan una situación similar a la que ocurre en el asma bronquial de los humanos; por lo que, este modelo es una buena alternativa para el estudio experimental de los mecanismos fisiopatológicos y la exploración de nuevas - perspectivas terapéuticas para este padecimiento.

INTRODUCCION

En la actualidad existen dos diferentes tipos de modelos experimentales de hiperreactividad de las vías aéreas, el inmunológico y el no inmunológico; pero, sólo el primero se ha podido desarrollar ampliamente en diferentes especies animales (cobayo, perro, mono y borrego) (1, 2, 13, 24).

En el caso del modelo inmunológico están presentes fenómenos de hiperreactividad inmediata. Este término denota una sensibilidad inmunológica a los antígenos, que se manifiestan por reacciónes hísticas que ocurren minutos después de que el antígeno se combina con el anticuerpo adecuado.

Para que un animal quede sensibilizado a un antígeno, es necesario una primera exposición a dicha substancia, la cual, ocasiona la formación de anticuerpos citotrópicos como la IgE, que se fijan a receptores membranales superficiales de alta afinidad (fracción Fc) de las células cebadas y basófilos (4, 14).

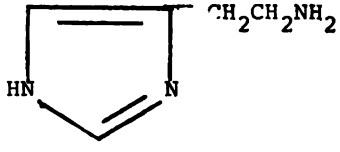
Con la segunda exposición, cada antígeno se une a dos moléculas de IgE que se localizan en las células cebadas y basófilos. Esta interacción ocasiona un aumento en la permeabilidad de la membrana al calcio (16), provocando la liberación de mediadores químicos preformados como la histamina, serotonina

(4, 8), la formación de novo de mediadores químicos lipídicos como prostaglandinas (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, Prostaciclina y Tromboxanos) (19, 25), así como la substancia de reacción lenta a la anafilaxia (SRS-A), la cuál se considera que está formada por productos derivados del metabolismo de ácido araquidónico (vía lipooxigenasa) como los leucotrienos C_4, D_4 y E_4 (4, 6, 11, 20) los cuales son responsables de contraer el músculo liso traqueobronquial (18). Otro derivado lipídico formado por ésta reacción, es el leucotrieno B_4, considerado como un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos (4).

Histamina

La histamina es la 2-(4-imidazolil) etilamina (o beta aminoetilimidazol). Puede formarse por decarboxilación del aminoácido histidina, reacción efectuada por la enzima L-histidino decarboxilasa.

La fórmula química de la histamina es la siguiente:

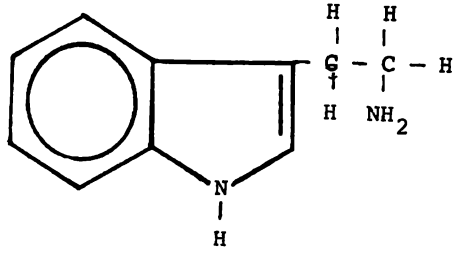


La histamina contrae muchos músculos lisos; como los bronquiales, intestinales y uterinos, pero relaja poderosamente otros, como los de vasos sanguíneos finos; además también estimula la producción de ácido gástrico y produce otras secreciones exocrinas. Algunos de estos efectos, como la broncoconstricción, contracción del músculo liso intestinal y del útero, están mediados por la estimulación de los receptores H_1 para la histamina (3, 12, 26).

Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina es la 3-(beta- aminoetil) -5-hidroxiindol. Como la histamina, tiene una alta distribución en el reino animal y vegetal. Se forma enzimáticamente a partir del aminoácido triptófano por hidroxilación, seguida de decarboxilación.

La fórmula química de la serotonina es la siguiente:

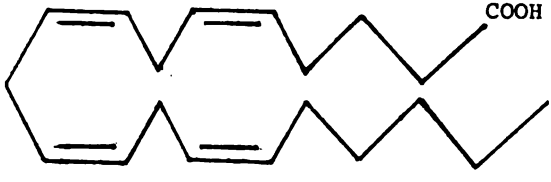


La serotonina estimula o inhibe diversos músculos lisos y nervios. Estas y otras acciones producen un alto espectro de respuestas que afectan en particular a los sistemas cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal. En el músculo liso traqueobronquial produce la contracción de este (28). Actúa directamente sobre el músculo liso vascular produciendo vasoconstricción o vasodilatación según el lecho vascular y su tono en reposo (10). En el útero aislado de la rata durante el estro, la serotonina estimula al músculo, pero en otras especies en diversos estados funcionales no produce respuestas significativas (12).

Prostaglandinas y Leucotrienos

Las prostaglandinas y leucotrienos derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos como el ácido araquidónico.

La fórmula química del ácido araquidónico es la siguiente:



Este compuesto deriva del ácido linoléico de la dieta, luego se esterifica como un componente de los fosfolípidos de las membranas celulares.

El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos de las membranas por la acción de la enzima fosfolipasa A_2. Una vez liberado el ácido araquidónico se metaboliza rápidamente dando productos oxigenados por medio de dos mecanismos enzimáticos diferentes, la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa (6, 20, 22).

A través de la vía enzimática de la ciclooxigenasa el ácido araquidónico es transformado a las diferentes prostaglandinas endógenas (PGE, PGF, PGD, PGI o Prostaciclina y Tromboxanos) (7). Cuando el ácido araquidónico es metabolizado por la vía de la lipooxigenasa se forman los leucotrienos A_4, B_4, C_4, D_4 y E_4 (6, 20, 22).

En general la $PGF_{2\alpha}$ es responsable de contraer los diferentes músculos lisos y, la PGE_2 produce el efecto contrario - (5, 29).

Por otro lado, la liberación de todos los mediadores químicos ya mencionados por parte de las células cebadas y basófilos son, los que provocan los síntomas clínicos de la

anafilaxia como el broncoespasmo, edema e hipotensión arterial.

En relación al modelo no inmunológico, no se ha definido con exactitud cuáles son los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Recientemente se han llevado a cabo una serie sistemática de trabajos de investigación con el objeto de encontrar uno, o varios modelos apropiados de broncoconstricción alérgica experimental. Los animales que se han utilizado con mayor frecuencia son el cobayo, perro, mono y borrego (1, 23, 26, 30).

En el caso de los borregos, monos y perros se ha logrado reproducir una buena hiperreactividad inmunológica de las vías aereas, ya que la inhalación repetida del antígeno (Ascaris suum), durante varias semanas dá como resultado, que estos animales, al ser retados con el antígeno, reproduzcan respuestas homogéneas de broncoespasmo (1, 23, 30). Este fenómeno se presenta con mucho menor frecuencia en los cobayos.

De los modelos de broncoconstricción alérgica experimental - aguda, el cobayo inmunizado por vía intraperitoneal es el modelo animal habitualmente utilizado (2, 26, 27).

No obstante tiene la desventaja de que la respuesta de broncoconstricción inducida por el antígeno se produce como parte de una reacción anafiláctica generalizada (ésto no ocurre en los modelos de borregos y perros) (2, 23, 30).

Por otro lado Cain et al. (9), intentaron la sensibiliza -- ción de cobayos por vía respiratoria por medio de aerosoles con Ascaris suum, y encontraron que las respuestas de bronco espasmo obtenidas por el desafío del antígeno eran muy variables y heterogeneas.

Estos resultados son similares a los obtenidos por Montaño et al. (21), donde la inmunización diaria con ovoalbúmina por medio de aerosoles, a un grupo de cobayos durante cuatro meses nó logró una buena sensibilización al antígeno. Sin embargo, la inmunización de los cobayos por instilación de ovoalbúmina y Bordetella pertussis por vía respiratoria produce respuestas de broncoconstricción homogéneas al enfrentar a los animales con el antígeno (ovoalbúmina) sin alterar la presión - arterial; estos hallazgos sugieren la presencia de cam-- bios predominantemente bronquiales y no generalizados (21), como sucede en el caso de los borregos y perros inmunizados por medio de la inhalación de aerosoles con Ascaris suum (1, 24, 30).

De los modelos de broncoconstricción alérgica experimental de tipo inmunológico, existen buenos modelos en borregos, perros y monos inmunizados por medio de Ascaris suum. Sin embargo, - en México resulta difícil utilizar estas especies por razones económicas y de espacio en los centros de investigación dedicados al estudio del asma bronquial.

La inmunización de los cobayos por vía respiratoria con ovoalbúmina más Bordetella pertussis produce predominantemente respuestas locales.

Por lo tanto este trabajo estuvo encaminado a confirmar, por medio de órganos aislados, que la inmunización por vía respiratoria con ovoalbúmina más Bordetella pertussis produce principalmente respuestas locales no generalizadas a diferencia de los cobayos inmunizados por vía intraperitoneal, donde la administración del antígeno produce una respuesta anafiláctica.

Por lo que se propusieron los siguientes experimentos:

a) Sensibilizar a un grupo de cobayos por vía respiratoria con Bordetella pertussis mas Ovoalbúmina.

b) Sensibilizar a un grupo de cobayos por vía intraperitoneal con Bordetella pertussis mas ovoalbúmina.

c) Estudiar el comportamiento in vitro del músculo liso uterino de ambos modelos al enfrentarlos a diferentes concentraciónes de ovoalbúmina.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este trabajo se estudiaron 30 cobayos hembras de 500 a 700 gramos de peso.

Se desarrollaron dos modelos de broncoconstricción alérgica experimental, cuya diferencia se basó en la forma de inmunización, vía intraperitoneal versus vía respiratoria. En el caso de la vía intraperitoneal los cobayos se inmunizaron con 2.0 mg de ovoalbúmina y 0.25 ml de la vacuna de Bordetella pertussis inactivada por calor, diluidos en 1 ml de solución salina fisiológica. A los ocho días se repitió la inmunización únicamente con ovoalbúmina y se estudiaron 21 días después.

Para el modelo de inmunización respiratoria los cobayos fueron anestesiados con ether e instilados por vía intratraqueal con 2.0 mg de ovoalbúmina mas 0.03 ml de la vacuna de Bordetella pertussis, diluidos en 0.4 ml de solución salina fisiológica (22). 15 días después de la inmunización, los animales fueron colocados 15 minutos, 5 días a la semana durante 2 semanas en una cámara de acrílico (70 X 30 X 55 cm) y sometidos a la inhalación de ovoalbúmina por medio de un nebulizador Bennet US-1 (velocidad de nebulización 2 ml /minuto, media del diámetro de las partículas nebulizadas 7-9 μ),

la concentración de ovoalbúmina en el nebulizador fue de 3.0 mg /ml.

Se utilizaron como testigos cobayos no sensibilizados con ovoalbúmina.

Finalizando el período de inmunización, los animales de ambos modelos, fueron inyectados con dietilestilbestrol a una dosis de 1.0 mg /kg 18-19 horas (16) antes de ser sacrificados con pentobarbital sódico (dosis 35 mg /kg), con el objeto de sincronizar el ciclo estral y tener una preparación homogenea. Posteriormente el útero fue disecado y, de cada - cuerno uterino se cortaron dos porciónes de aproximadamente 1.5 cm de longitud, cada segmento fue colocado en una cámara de órganos aislados de 10 ml con solución baja en magnesio (7), a una temperatura constante de 32-33°C, controlada por medio de un baño metabólico Dubnoff y burbujeada con una mezcla de 95% de O_2 y 5% de CO_2 (Fig. 1).

El contenido de la solución baja en magnesio fue la siguiente; (g/l):

Cloruro de sodio	9.0 g
Cloruro de potasio	0.42 g
Cloruro de calcio	0.08 g
Carbonato de sodio	0.5 g
Dextrosa anhidro	0.25 g

Cloruro de magnesio	0.0039 g
Agua bidestilada	c.b.p. 1000 ml

Las tiras se conectaron a un transductor Gould Statham UC_3 - para registrar la tensión isométrica, el cual estuvo conec-- tado a un Dinógrafo Beckman R-612. El transductor se montó en un soporte móvil que permitió un ajuste fino de la longi- tud del utero de cobayo. La velocidad del registro fue de - 0.01 cm /segundo. Antes de iniciar los experimentos, el te - jido permaneció en reposo en condiciónes basales con un gra- mo de tensión durante 45 minutos para permitir su adapta---- ción al medio.

Posteriormente las tiras de utero fueron sometidas a diferentes concentraciónes acumuladas de ovoalbúmina (0.01, 0.031, 0.1, 0.31, 1.0, 3.1, 10.0, y 31.0 µg/ml). La actividad contráctil fue calculada por medio de planimetría y expresada - en g /cm.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de todos los datos que se obtuvieron en este trabajo se utilizó la prueba de T de Student para muestras no correlacionadas; el límite para considerar la significancia estadística fue de $P < 0.05$. Los valores -

notificados en el texto, fueron media ± Error estándar de la media.

Las sustancias que se utilizaron fueron: Ovoalbúmina (lab. - Baker), Bordetella pertussis donada por la Dirección General de Productos Biológicos y Reactivos de la S.S.A., Dietilestil bestrol (lab. Sigma).

RESULTADOS

La administración de diferentes concentraciónes de ovoalbúmina (0.01-31.0 µg/ml) a las cámaras de órganos aislados produjo una respuesta contráctil del útero de ambos grupos de cobayos, la cual fue dependiente de la concentración. Sin embargo el músculo liso de los animales sensibilizados por vía intraperitoneal resultó claramente más sensible al efecto de la ovoalbúmina que el de los cobayos inmunizados por vía respiratoria (Fig. 2C).

En todas las preparaciónes de útero de cobayos sensibilizados por vía intraperitoneal, la adición de ovoalbúmina a bajas concentraciónes (0.01 µg/ml.) produjo una contracción sostenida hasta de 4 g de tensión (Fig. 2C). La respuesta máxima obtenida (en g /cm durante 3 minutos) fué de 3.53 $\pm$ 0.16 g /cm a concentraciónes de 31.0 µg/ml. de ovoalbúmina (Fig. 3).

En el caso del músculo liso uterino de los cobayos inmunizados por vía respiratoria, la administración de ovoalbúmina a diferentes concentraciónes (0.01-31.0 µg /ml) produjo contracciónes repetidas de amplitud aumentada, de corta duración y de menor intensidad, a concentraciónes 100 veces más elevadas en comparación con el modelo intraperitoneal (Figs. 2B y 3).

Por otro lado; se pudo observar que la adición de ovoalbúmina (0.01-31.0 µg./ml.) al útero de los animales no inmunizados, no produjo ninguna respuesta significativa (Fig. 2A).

DISCUSION

Hasta la fecha, se han descrito numerosos modelos de broncoconstricción alérgica experimental realizados en diferentes especies animales (15, 17, 24, 30). Sin embargo, en el caso de los cobayos, sólo se ha logrado un buen modelo de broncoespasmo asociado a la anafilaxia en los animales sensibilizados por vía intraperitoneal (17).

Aunque se ha intentado la sensibilización por vía respiratoria através de aerosoles con Ascaris suum en cobayos (10), las respuestas de broncoespasmo obtenidas al desafío del antígeno han sido muy variables y heterogéneas.

Por otro lado; la inmunización de los cobayos por vía respiratoria con ovoalbúmina y Bordetella pertussis, produjeron una exelente hiperreactividad de las vías aereas al enfrentarlos al antígeno, sin cambios notables en la presión arterial, a diferencia de los cobayos sensibilizados por vía intraperitoneal donde se encontró una hipotensión arterial sistémica severa e irreversible. Estos resultados sugieren fuertemente que en el caso del modelo de la vía respiratoria ocurren alteraciónes predominantemente bronquiales y no generalizadas como sucede en el caso del modelo intraperitoneal (22).

Con el objeto de corroborar que en el modelo de la vía respiratoria ocurren predominantemente fenómenos locales, se llevaron a cabo estudios in vitro en el músculo liso uterino de ambos modelos.

El hecho de que la administración de ovoalbúmina en la cámara de órganos aislados indujo una respuesta de contracción en el músculo liso uterino de ambos modelos, sugieren que los dos tejidos se encontraban sensibilizados al antígeno, no obstante el músculo liso uterino de los cobayos inmunizados por vía intraperitoneal resultó ser 1000 veces más sensible al antígeno. Además se pudo observar, que la administración de 31.0 µg /ml de ovoalbúmina al útero de cobayos sensibilizados por vía intraperitoneal, produjo una respuesta de contracción 3 veces mayor que el tejido de cobayos inmunizados por vía respiratoria.

Estos resultados indican, que en el caso del modelo respiratorio se presentan alteraciónes predominantemente bronquiales, haciéndo a este modelo muy similar a lo que ocurre en el asma en humanos, donde; las reacciones son locales sin alteraciones en la presión arterial.

Podemos concluir que:

1. El músculo liso uterino de los cobayos sensibilizados por vía intraperitoneal, resultó ser claramente más sensible a la ovoalbúmina que los inmunizados por vía respiratoria.

2. La inmunización de los cobayos por la instilación de ovoalbúmina y Bordetella pertussis por vía respiratoria, produce un modelo de broncoconstricción alérgica más homogenea y reproducible, como sucede en el caso de los borregos y perros inmunizados por medio de la inhalación de aerosoles con Ascaris suum.

3. Los cobayos inmunizados por la vía respiratoria, parecen ser un modelo experimental mucho más semejante a lo que ocurre en el asma bronquial del humano a diferencia del modelo intraperitoneal.

4. El cobayo inmunizado por vía respiratoria debe ser el animal de experimentación ideal para reproducir un modelo de broncoconstricción alérgica en México, debido a que sus costos de mantenimento y reproducción son mucho más bajos que las otras especies animales que habitualmente se utilizan para este tipo de modelo.

LITERATURA CITADA

1) Abraham, W.M., Oliver, W. Jr., Walker, M.J., King, W.A. and Sackner, M.A.: Diferences in airway reactivity in - normal and alergic sheep after exposure to sulfur dio-- xide. J. Appl. Physiol., 51:1651-1656 (1981).

2. Anderson, P.: Antigen-Induced bronchial anaphylaxis in activety sensitized Guinea Pigs. J. Allergy, 35:65 (1980).

3. Ash, A.S.F. and shild, H. O.: Receptors mediating some actions of histamine. Br. J. Pharmacol., 27:427-439 (1966).

4. Barnes, P.J.: Pathogenesis of asthma: review. Jl.R. Soc. Med., 76:580-586 (1983).

5. Behrman, H. R. and Anderson, G.G.: Prostaglandins in - reproductions. Arch. Intern. Med., 133:77-84 (1974).

6. Bisgaard, H.: Leukotriens and prostaglandins in asthma. Allergy, 39:413-420 (1984).

7. British Pharmacopea. p. A110-A111, The University Printing House, Cambridge, 1973.

8. Broder, I.: Mechanism of histamine release from Guinea-Pig lung by soluble Inmune Complexes. II. Role of Anaphylatoxin., Inmunology, 26:125 (1974).

9. Cain, W.A., Cox, C.P., Pennoctt, B.E. and Wells, J.H.: Respiratory hipersensitivity to Ascaris extract in Guinea-Pig Sensitized by aerosol. Int. Archs Allergy Appl. Inmun., 63:361-368 (1980).

10. Edvinson, L. and Mackenzie, E.T.: Amine mechanisms in the cerebral circulation. Pharmacol. Rev., 28: 275-348 (1977).

11. Goldyne, M.E.: Leukotriens; Clinical significance. J. Am.Acad. Dermatol., 10:659-668 (1984).

12. Goodman, G.A. y Gilman, A.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 6a. ed., Editorial Médica Panamericana,Buenos Aires,Argentina, 1982.

13. Hirshman, G.A., Malley, A. and Downes, H.: Basenji greyhound dog model of asthma, reactivity to Ascaris suum, citric acid and methacoline. J. Appl. Physiol. Respirat. Environ Exercies Physiol., 49:953-957 (1977).

14. Hirshman, C.A. and Downes, H.: Basenji greyhound dog - model of asthma; Influence of atropine on antigen-induced bronchoconstriction. J. Appl. Physiol. Respirat. Environ Exercie Physiol., 50:761-765 (1981).

15. Hong, E. and Pardo, E.G.: On the Pharmacology of - 2-(1-piperazinyl) quinoline. J. Pharmac. Exp1.Ther., - 153:259-265 (1965).

16. Ishizaca, T., Hirata, F., Ishizaca, K. and Alexrod, J.: In; Biochemistry of the acute Allergic Reaction, 213-231, E.L. Becker, New York, 1981.

17. Kallos, P. and Kallos, L.: Experimental asthma in guinea pigs. Int. Archs. Allergy Appl Inmun., 73:77-85 (1984).

18. Krrel, T.D., Osborn, R., Vickery, L., Falcone, K., - O'Donell, M., Gleason, J., Kinzig, C. and Bryan, D.: Contraction of isolated airway smooth muscle by sinthetic leukotriens C_4 and D_4. Prostaglandins, 22:387-407 (1981).

19. Lewis, R.A., Holgate, S.T., Roberts, L.J., Oates, J.A. and Austen, K.F.: In; Biochemistry of the acute Allergic Reaction. 239-245, E.L. Becker, New York, 1981.

20. Michael, K.B.: Prospects for the inhibition of leucotriene synthesis. Biochem. Pharmac., 33:4 (1984).

21. Montaño, L., Páramo, I. and Selman: A new method for - inducing acute allergic bronchoconstriction in Guinea-Pigs. Adventages of Respiratory inmunization, Am. Rev. Resp. Dis. 131:A276 (1985).

22. Morris, H.G.: Concepts regarding formation, action and pharmacologic inhibition of arachidonic acid metabolics in asthma. J. Asthma Physiol., 20:15-21 (1983).

23. Pare, P.D., Michoud, M.C. and Hogg, J.C.: Lung mechanics following antigen chalenge with Ascaris suum sensitive Rhesus monkeys. J. Appl. Physiol., 41:668-676 (1976).

24. Patterson, R. and Kelly, F.J.: Animal models of the asthma state. Am. Rev. Med., 25:53-68 (1974).

25. Platshon, L.F. and Kaliner, M.: The effects of the in-- munologic release of histamine upon human lung cyclic - nucleotide levels and prostaglandins generation. J. - Clin. Invest., 62:1113-1120 (1978).

26. Popa, B., Douglas, S.J. and Bouhuys, A.: Airway responses to histamine, acetylcholine and antigen in senseti-
zed Guinea-Pigs. Lab. Clin.Med., 84:225-239 (1974).

27. Richardson, J.B., Hogg, C.J., Bouchard, T. and Hall, -
L.D.: Localization of antigen in experimental broncho-
constriction in Guinea-Pigs. J. Allergy Clin.Inmun.
52:172-181 (1983).

28. Rodbard, S. and Kira, S.: Lobar, airway and pulmonary -
vascular effects of serotonin. Angiology, 23:188-197 -
(1972).

29. Takanos, A., Sawano, A., Watanabe, H. and Suzuky, T.:
A comparison of response of Guinea-Pigs isolated trachea
to six prostaglandins. Prostaglandins, 15:485-489 (1978).

30. Wanner, A. and Abraham, M.: Experimental models of -
asthma lung. Int. Archs. Allergy Appl. Inmun., 160:231,
243 (1982).

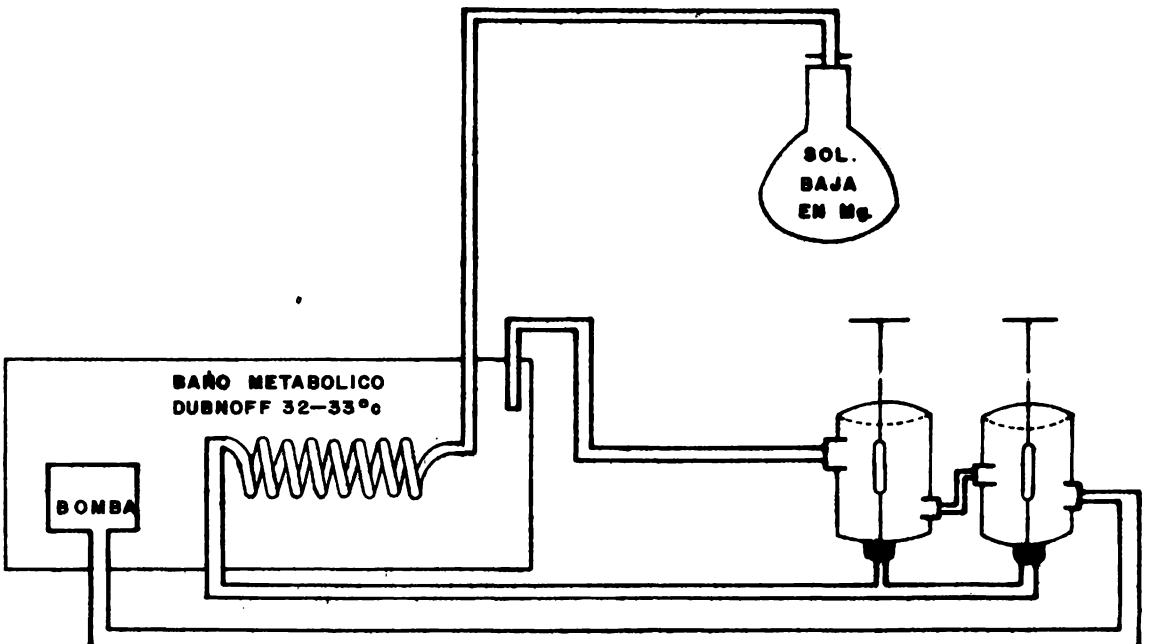


Figura 1. Esquema del dispositivo experimental para el estudio del Músculo Liso Uterino.

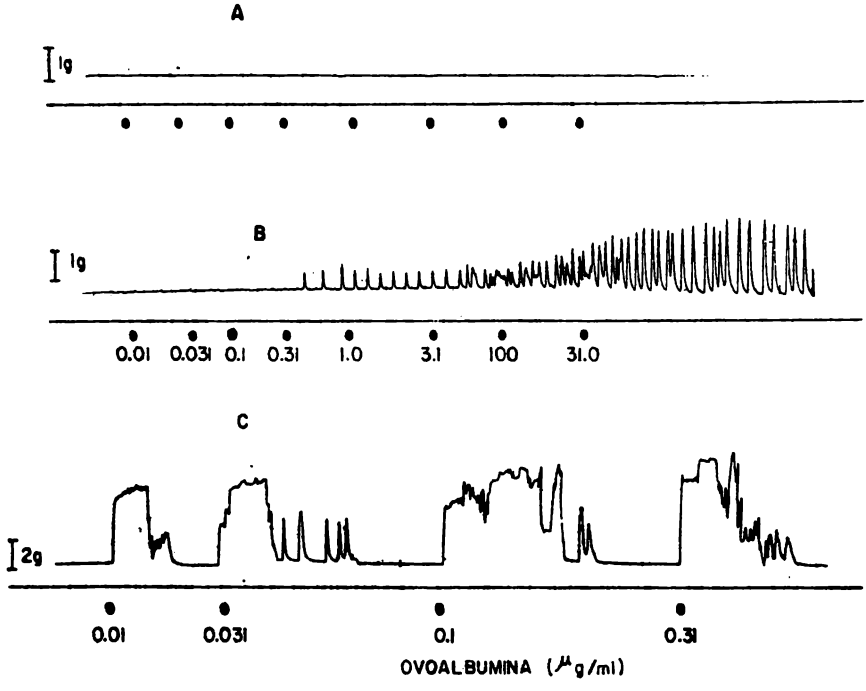


Figura 2. Efecto de la ovoalbúmina a diferentes concentraciónes (0.01-31.0 µg/ml), sobre el músculo liso uterino de cobayos no sensibilizados y sensibilizados por vía respiratoria e intraperitoneal. A: Corresponde al músculo liso uterino de los animales nó sensibilizados, B: Al modelo respiratorio y, C: Al intraperitoneal.

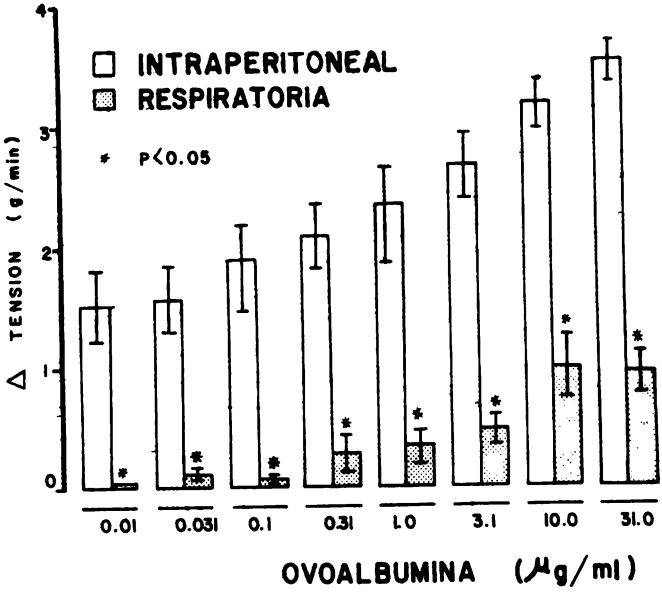


Figura 3. Efecto de la ovoalbúmina (0.01-31.0 μg/ml), sobre el músculo liso uterino de animales sensibilizados por vía - intraperitoneal y respiratoria. La administración de ovoalbúmina al tejido, produjo una respuesta de contracción la cual fue dependiente de la concentración. En el eje de las coordenadas se expresa la actividad contráctil uterina en gramos-minutos en un período de 3 minutos. Cada barra se elaboró con los valores de la media de 6 experimentos en el caso del modelo respiratorio y, 7 experimentos para el modelo intraperitoneal. Las líneas verticales corresponden al error estándar de la media y, los asteriscos denotan que los valores de la media entre los dos grupos son significativamente diferentes ($P < 0.05$).