



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA HISTAMINA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

NANCY TERESITA GRANADOS CHACÓN

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Mtro. CESAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Mis más sinceros agradecimientos a los Drs. que colaboraron en el asesoramiento, y me brindaron el apoyo por el cual fue posible la realización de este trabajo, en especial a la Dra. Luz del Carmen González García, al Dr. Cesar Augusto Esquivel Chirino y al Dr. Octavio Godínez Neri.

A mis padres, que han sido la parte más importante en mi vida que me apoyaron para terminar esta licenciatura.

A toda mi familia que siempre ha estado conmigo. Myrna quien ha estado presente en toda mi trayectoria; mi prima Elvia que esta conmigo en las buenas y en las malas y a mis primos que tanto quiero.

Rebeca y Karla que son una de mis principales fortalezas para superarme.

A todas las personas que me acompañaron en este camino, que son y serán parte de mi vida. Eduardo, Carlitos, Sergio, Carmen, Eliza, Eli, Pamela, y a todas las que en el camino se hicieron parte de mí.

Introducción	6
1. Antecedentes históricos	7
2. Precursores de la histamina	8
2.1 Leucocitos	9
2.2 Monocitos , macrófagos y células dendríticas	10
2.3 Mastocitos	12
2.4 Basófilos	14
2.5 Linfocitos	15
2.6 Plaquetas	17
2.7 Neuronas histaminérgicas	18
2.8 Células parecidas a las enterocromáfines	19
3. Histamina, biosíntesis y metabolismo	22
3.1 Mecanismos de liberación	25
4. Receptores	28
4.1. H1	29
4.2 . H2	31
4.3. H3	32
4.4 . H4	33
4.5. Antagonistas de los receptores de la histamina	38
5. Fisiopatología	41
5.1 Histamina e inflamación	41
5.2 Papel de la histamina en la regulación de la respuesta inmune	45
5.3 Histamina y anafilaxia	49
	53

5.4 Asma	
5.5 Histamina en la regulación de la secreción gástrica	57
5.6 Síndrome carcinoide	59
5.7 Histamina en el sistema nervioso	61
6. Conclusiones	65
7. Referencias bibliográficas.	66

Introducción

El cuerpo es funcional gracias a sus diversos mecanismos, en donde diversas sustancias interactúan para regular y estimular funciones que permiten mantener el equilibrio corporal. Estos sistemas regulados por moléculas son elementales para el desarrollo fisiológico de cuerpo y en contraste también intervienen para que algunas reacciones adversas se exacerben. Así las moléculas adquieren relevancia dependiendo de la función que regulen.

El estudio de éstas moléculas nos ha permitido conocer el comportamiento fisiológico del cuerpo ante éstas tanto en salud como en enfermedad.

Dentro de ésta variedad de sustancias la histamina es una molécula extensamente estudiada, producida por una variedad células. Fue descubierta hace poco más de 100 años y desde entonces se empezó a conocer la diversidad de funciones en las que interviene.

La histamina es un importante mediador químico, que activa a 4 tipos de receptores, mediante los cuales ejecuta funciones en sistema nervioso central, tracto gastrointestinal y sistema inmune.

El presente trabajo describe a ésta molécula y las repercusiones que tiene su secreción en el organismo.

1. Antecedentes Históricos

La histamina o β - aminoetilimidazol fue aislada por primera vez en 1907 por Windaus y Vogt. En 1910, Daley y Laidlow estudiaron y descubrieron su efecto biológico y descubrieron que estimulaban a diversos músculos lisos, además de tener intenso efecto vasodepresor.^{1,2}

En 1927, Best y colaboradores aislaron la histamina a partir de muestras frescas de hígado y pulmón, advirtiéndole que dicha amina es constitutiva natural del organismo, acuñándose el nombre de histamina con base a la raíz griega “histos” que significa tejido.^{1,2}

La conexión entre histamina y reacciones anafilácticas fue descrita por Dale en 1929, y fue hasta 1952 que fue ligada a los mastocitos y en 1972 a los basófilos.³

En 1940, se desarrolló el primer antihistamínico H1 para uso en el humano: Antergan (fenobenzamina) con buenos resultados.

En 1944, se comercializa el neo-antergan (maleato de pirilamina); en 1946, la difenhidramina y tripelanamina; y en 1949, la clorfeniramina. Todos fueron denominados de “primera generación”, clásicos o sedantes.¹

En 1967 Hakanson y Owan, reportaron que células de la mucosa gástrica sintetizaban histamina.

A partir de 1966 se inicia el reconocimiento de receptores de la histamina primero en ese año el H1 (Ash y Schild), e 1972 H2 (Black), el receptor H3 se identificó en 1983 (Arrang) y por último en el año 2000 el H4 (Hough).¹

2. PRECURSORES DE LA HISTAMINA

La histamina puede ser sintetizada por mastocitos, basófilos, neuronas y células enterocromafines.^{1, 3,4}

Las neuronas histaminérgicas están localizadas en el núcleo tuberomamilar posterior al hipotálamo y se proyectan de ellas axones a otras regiones incluyendo al hipotálamo, al tálamo y la corteza cerebral.⁴

La histamina también es producida por células parecidas a las enterocromafines en el estómago e interviene en la secreción del ácido clorhídrico.⁴

En el sistema hematopoyético los mastocitos y los basófilos pueden producir y almacenar aminas en gránulos específicos, donde están asociados con proteoglicanos y condroitin-sulfato. En esta forma puede ser liberada en grandes cantidades durante varios procesos inmunológicos y no inmunológicos.

Recientemente se ha encontrado que otras células producen histamina. En este caso las células expresan altos niveles de histamina descarboxilasa (HDC). La actividad de sintetizar, almacenar y liberar histamina se conoce como neosíntesis de histamina. Se ha demostrado que varias células incluyendo progenitores hematopoyéticos, macrófagos, plaquetas, células dendríticas y células T, tienen esta capacidad.^{4, 5}

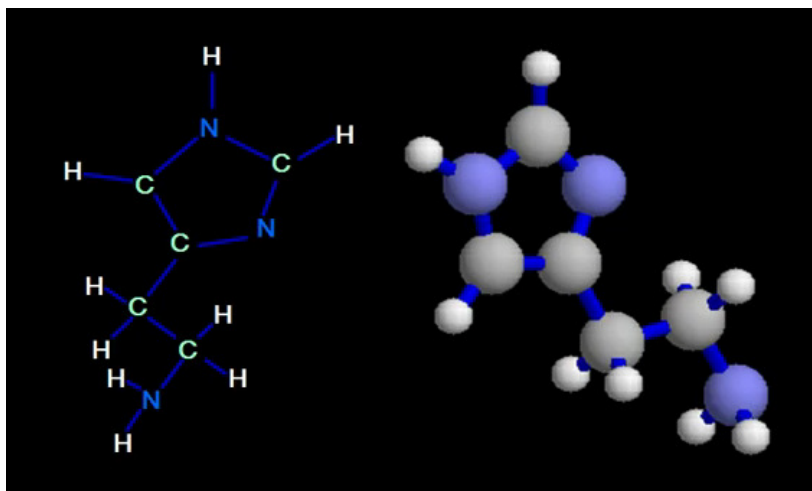


Imagen 1. **Molécula Histamina**

<http://www.youtube.com/watch?v=NB7YfAvez3o>

2.1 LEUCOCITOS

La producción de las células sanguíneas (hematopoyesis) es un proceso complejo a través del cual las células troncales hematopoyéticas proliferan y se diferencian, dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes.⁶

La médula ósea contiene células progenitoras hematopoyéticas, que se diferencian en varios tipos celulares. Todas las células del sistema inmune se originan a partir de éstas, siguiendo dos líneas fundamentales de diferenciación; el linaje linfóide y el linaje mieloide.

El linaje mieloide comprende a los granulocitos, (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos, eritrocitos y trombocitos, mientras que las segundas comprenden a los linfocitos B, Linfocitos T y células NK.⁶ Actuando en conjunto estas células proporcionan al cuerpo defensas potentes contra tumores e infecciones virales, bacterianas y parasitarias.⁵

El progenitor mieloide es el precursor de los granulocitos, macrófagos, células dendríticas y mastocitos del sistema inmunitario. La regulación de la producción de granulocitos es controlada por una variedad de citocinas que inducen la diferenciación de los diferentes linajes. Esta diferenciación es inducida por una serie de eventos en donde grupos de genes en asociación con diversos factores de crecimiento determinan el destino celular en donde la célula madura tiene una identidad y función definitiva.⁶ Estas células pasan por varios estados de maduración, durante los cuales adquiere la morfología y el contenido de los gránulos que los caracterizan. Todos los granulocitos tienen gránulos citoplasmáticos que contienen sustancias biológicamente activas implicadas en reacciones inflamatorias y alérgicas. Algunos de estos liberan histamina y otros mediadores inflamatorios cuando son activadas por un factor secretado por linfocitos T.⁷

2.2 MONOCITOS / MACRÓFAGOS

Los monocitos se originan en la médula ósea de los promonocitos y constituyen del 4-10% del recuento en la sangre periférica. Estos pertenecen al sistema mononuclear fagocítico. El tiempo de vida es de 8 a 72hrs, cuando los monocitos migran hacia los tejidos se diferencian a macrófagos y éstos llegan a vivir 2 a 3 meses.⁷

La proteína CD14 es un marcador de superficie del linaje para los monocitos y macrófagos. La proteína CD14 es el receptor de lipopolisacáridos.⁷

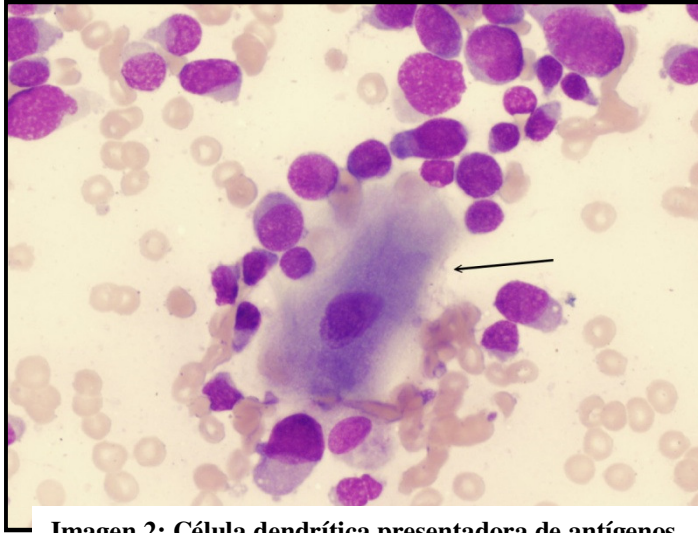
Los macrófagos son uno de los dos tipos de fagocitos del sistema inmunitario, y están ampliamente distribuidos por los tejidos corporales, donde desempeñan funciones esenciales en la inmunidad innata. En circunstancias patológicas se transforman y adoptan diversos aspectos morfológicos (células gigantes de Langhans, células de reacción a cuerpo extraño y células epitelioides.)²²

Los macrófagos tisulares incluyen a las células de Kupffer del hígado, los macrófagos alveolares pulmonares, los osteoclastos, y la microglia del encéfalo. Los macrófagos migran en respuesta a estímulos quimiotácticos y fagocitan bacterias, también secretan hasta 100 sustancias diferentes, incluyendo factores que afectan a los linfocitos y a otras células, prostaglandinas de la serie E y los factores promotores de la coagulación.⁸

Los monocitos son precursores de las células dendríticas. Las células dendríticas son especialistas en la captura y presentación del antígeno para su reconocimiento por los linfocitos y son potentes estimuladoras de linfocitos T. Las células dendríticas inmaduras migran desde la sangre para residir luego en los tejidos, y reciben diferentes denominaciones según su ubicación. Se han identificado tres grandes poblaciones de células dendríticas: la célula de Langerhans, la célula dendrítica intersticial y la célula dendrítica madura estimulada. La célula de Langerhans se localiza en piel, los ganglios linfáticos y el tracto gastrointestinal. La célula dendrítica intersticial se localiza en distintos órganos especialmente el hígado, el riñón y el corazón. La célula dendrítica madura estimulada representa el último estadio de diferenciación de la célula dendrítica intersticial y de la célula de Langerhans.⁸

La morfología y el fenotipo de la célula dendrítica varía según su ubicación y estado funcional, son células de gran tamaño con largas prolongaciones citoplasmáticas. El núcleo suele ser excéntrico con un pequeño nucléolo.⁸

A la fecha, el origen hematopoyético del creciente numero de poblaciones de células dendríticas en el humano esta probablemente definido; sin embargo la expresión de algunos genes asociados al linaje linfoide en estas células plasmacitoides dendríticas (pDCs) sugiere una afiliación linfoide en la medula ósea.⁸



*Lymph node touch imprint,
Wright-Giemsa stain, 500x*

Imagen 2: Célula dendrítica presentadora de antígenos

Ilustración <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/hematolo>.

2.3 MASTOCITOS

Los mastocitos son células del sistema inmune que participan en la respuesta inmune innata y adquirida, así como en la respuesta inflamatoria; también están implicadas en

la patogénesis de las enfermedades alérgicas, pues expresan en su superficie receptores de alta afinidad para la inmunoglobulina E (Fc_εRI).⁹

Los mastocitos residen normalmente en tejidos conjuntivos altamente vascularizados justo por debajo de las superficies epiteliales del cuerpo, incluidos los tejidos de la submucosa de los tractos gastrointestinal y respiratorio y la dermis que se encuentra por debajo de la superficie de la piel. Éstos derivan de precursores hematopoyéticos, aunque excepto en una población de mastocitos numéricamente menor que reside en la médula, éste linaje completa su programa de maduración en los tejidos.⁹

Morfológicamente son células ovoidales irregulares, miden alrededor de 7-20 µm con un núcleo en forma oval. El rasgo más notable en éstos son los abundantes gránulos metacromáticos en el citoplasma que constituye la mitad de su volumen. El contenido de los gránulos contiene proteoglicanos mediadores como histamina y proteasas.¹⁰

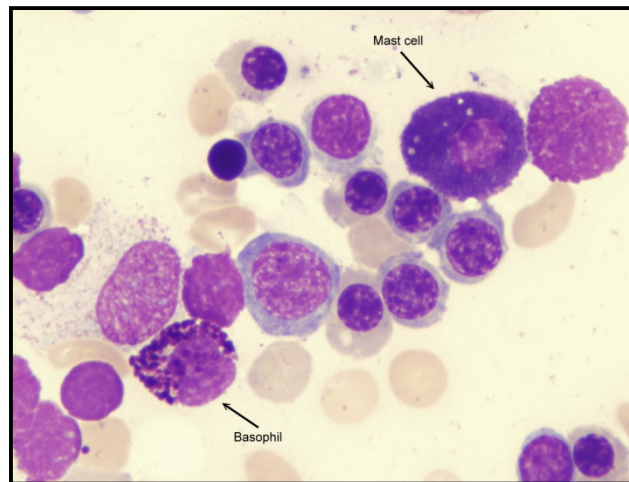


Imagen 3: **Mastocito y basófilo**
<http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/hemato...>

Heterogenicidad

Los mastocitos se dividen en 2 subtipos dependiendo de la localización y de la presencia de triptasas, quimasas o ambas se denominan mastocitos del tejido conjuntivo y mastocitos de la mucosa.^{9, 10}

Los mastocitos de la mucosa predominan en alvéolos pulmonares y submucosa intestinal. Los mastocitos de tejido conjuntivo están presentes en piel, vasos sanguíneos, submucosa y líquido Sinovial.^{9, 10, 44}

Los mastocitos expresan diferentes tipos de receptores en la membrana dependiendo el estado de diferenciación y la localización. En condiciones normales expresan receptores $Fc\epsilon RI$ y $Fc\gamma RIIB$ (CD32) y $Fc\gamma RI$ (CD64) en presencia de factor de interferon γ (IFN – γ) ; también pueden expresar receptores para las proteínas del complemento C3a y C5a, las interleucinas IL-3R, IL4R, IL-5R, IL-9R, IL-10R, entre otros.⁹

Mediadores

Los mediadores producidos por los mastocitos se dividen en preformados y los que se sintetizan de novo, estos últimos son de origen lipídico y citosina.

Los mediadores preformados son secretados de los gránulos estos incluyen histamina, serina proteasa, carboxipeptidasa A y proteoglicanos (heparina y condroitin-sulfato)

Papel en salud y enfermedad.

- La activación de los mastocitos por los anticuerpos IgE induce una reacción de hipersensibilidad
- También están implicados en la inmunidad innata frente a bacterias y parásitos. Los mastocitos inducen a células fagocitarias para la producción de mediadores de la inflamación.
- El exceso de mastocitos, produce la enfermedad conocida como mastocitosis

2.4 BASÓFILOS

Los basófilos son células granulocíticas que constituyen < 1% de la sangre periférica.⁶ Los basófilos presentan un diámetro esférico de 5 a 7 μm exhibiendo un núcleo segmentado y al igual que los mastocitos los basófilos presentan receptores específicos para Ig E ($Fc\epsilon RI$). En sus gránulos expresan citocinas T_H2 e histamina después de ser activados, los basófilos producen IL4 e IL13 potentes mediadores de la inflamación.¹¹

Los basófilos se originan de las células pluripotenciales CD₃₄⁺, éstos maduran en médula ósea y ya maduros se diseminan en sangre periférica. La interleucina IL-3 es la principal citocina que induce la diferenciación de los basófilos.⁶

Activación

Los basófilos expresan receptores (Fc_εRI) para la IgE, al activarse éstos comienzan a degranularse por exocitosis. Los fragmentos del complemento C3a C5a también pueden activar a los basófilos, la activación de estos receptores estimula la síntesis de algunos eicosanoides, así como IL4 e IL13, además de histamina.¹¹

Mediadores

Los basófilos producen un amplio espectro de mediadores, incluyendo histamina, leucotrienos, IL- 4 y IL -13. Los basófilos producen IL-4 en presencia de antígenos helmintos específicos.⁷ El papel de los basófilos en la inmunidad innata se debe a la expresión del receptor TLR-2, que no es dependiente de IgE.¹⁰

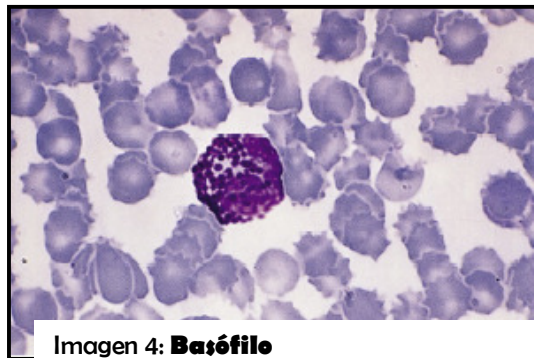


Imagen 4: **Basófilo**

<http://www.wadsworth.org/.../microscope/basophil.htm>

2.5 LINFOCITO

En éstos se originan los linfocitos B y T a partir de una célula madre pluripotente y posteriormente, maduran sin requerir la presencia de antígenos. Los linfocitos que maduran en la médula ósea se denominan linfocitos B, los que maduran en el timo se denominan linfocitos T y son responsables de respuestas inmunes producidas por células. El proceso de maduración del sistema linfóide B y T se produce en dos fases: una antígeno independiente y otra antígeno dependiente. La primera tiene lugar en la médula ósea y en el timo en ausencia de estimulación antigénica. Ésta fase acontece en

la vida fetal y los primeros días de vida humana, dando lugar a un reservorio de linfocitos capaces de responder a la acción de los antígenos (células B y T vírgenes). Las células vírgenes cuando se exponen a los antígenos sufren una transformación blástica y pasan a ser células grandes, proliferantes que dan lugar a células capaces de responder directamente a la acción antigénica; células efectoras antígeno – específicas.⁸

El progenitor linfoide común genera los linfocitos B o células B que una vez activados se diferencian a células plasmáticas que secretan anticuerpos, y linfocitos T o células T, que se dividen en dos clases principales. Una de ellas se diferencia tras su activación en células citotóxicas, que matan células infectadas por virus, mientras que la otra clase se diferencia a células que activan otros tipos celulares como las células B y macrófagos.⁸

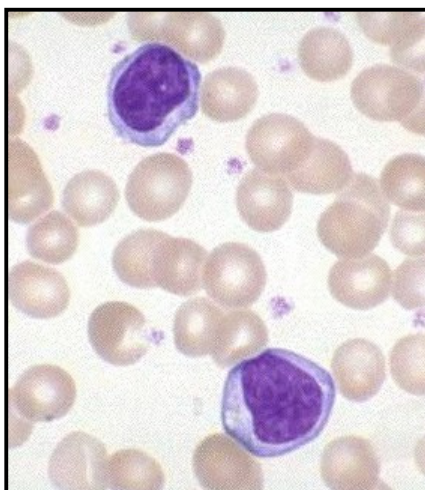


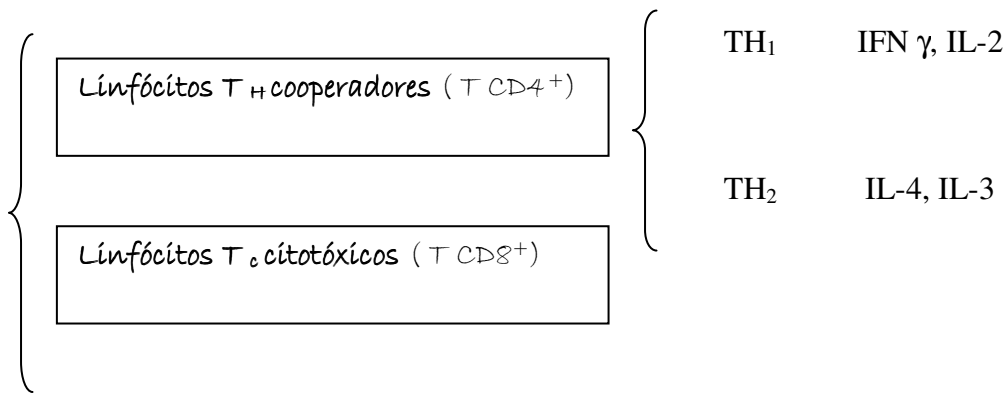
Imagen 5: Linfocitos

<http://www.aamds glossary.co.uk/glossary/ijkl>

Los linfocitos son singulares por ser capaces de organizar una respuesta inmunitaria específica contra virtualmente cualquier tipo de antígeno extraño. Ello es posible por que cada linfocito individual madura expresando una variedad única de prototipo de receptor de antígeno. Así la población de linfocitos T y B expresa conjuntamente un inmenso repertorio de receptores que poseen gran diversidad de zonas de unión del antígeno. El receptor de antígeno de células B (BCR) es una forma de membrana del anticuerpo que los linfocitos secretan una vez activados y diferenciados a células plasmáticas. Las moléculas de anticuerpo en su conjunto se denominan inmunoglobulinas y el receptor de antígeno de linfocitos B se denomina Inmunoglobulina de superficie. El receptor de antígeno de células T (TCR), está especialmente adaptado para detectar antígenos derivados de proteínas extrañas o agentes patógenos que han entrado a la célula huésped.

Una tercera clase de célula linfoide, llamada célula asesina o agresora (célula NK), carece de receptores específicos de antígeno y por tanto, forma parte del sistema inmunitario innato.⁵

Las células plasmáticas ya diferenciadas, producen una variedad de inmunoglobulinas. Los cinco tipos principales de éstas son Ig M, Ig D, Ig G, IgE, e IgA.



2.6 PLAQUETAS

Las plaquetas son cuerpos granulosos pequeños de 2 – 4 μm . y están desprovistos de núcleo por lo que no son células verdaderas. Hay cerca de 300,000 / μL en la sangre circulante los precursores de las plaquetas son los megacariocitos, células gigantes de la médula ósea.

Las plaquetas o trombocitos, desprendidas del citoplasma de los megacariocitos, pasan a la sangre periférica, donde ejercen sus funciones en los mecanismos de coagulación y hemostasia.

Los gránulos específicos de las plaquetas, de identificación exclusiva ultraestructural, también denominados granúlos alfa, que contienen diversos tipos de proteínas: a) factor plaquetario 4, factor plaquetario de crecimiento de fibroblastos (PDGF); b) fibrinógeno, factor V y factor VIII / Von Willenbrand, y c) otras proteínas, como la trombospondina, la fibronectina, la albúmina, la alfa-1- antitripsina y alfa 2- macroglobulina. El segundo tipo de gránulos minoritarios, son cuerpos densos, que contienen calcio, serotonina, ADP y ATP. Los trombocitos contienen gran cantidad de enzimas de localización lisosómica, como fosfatasa ácida, beta glucoronidasa, y arilsulfatasa y N- acetil- beta aglucosaminidasa. Su cantidad en glucógeno es elevada.⁸

2.7 NEURONAS HISTAMINÉRGICAS

En el encéfalo hay 4 sistemas monoaminérgicos, que tienen en común la presencia de sus cuerpos celulares en relativamente pocas localizaciones, con múltiples axones ramificados que se proyectan a casi todas las partes del sistema nervioso. Éstos son los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, adrenérgico e histaminérgico.³⁸

A semejanza de los sistemas noradrenérgico, y serotoninérgico con origen en el locus *coeruleus* y los núcleos del rafe respectivamente, los cuerpos celulares de las neuronas histaminérgicas se encuentran localizados en una reducida área del cerebro, el núcleo tuberomamilar del hipotálamo.¹²

La presencia de histamina en el cerebro se origina de neuronas y mastocitos. Los mastocitos son relativamente escasos en el cerebro en comparación a otros tejidos y su función aún no es clara, se han observado cantidades significativas en el tálamo e hipófisis pero en otras regiones la acción de la histamina es mediada por las neuronas.¹³

Las neuronas del núcleo tuberomamilar utilizan el neurotransmisor histamina y son el único grupo de neuronas que sintetiza a esta monoamina.^{26, 41, 42, 49, 51}

Las neuronas histaminérgicas se proyectan a prácticamente todo el sistema nervioso central, en un número de aproximadamente 64,000 desde el bulbo olfatorio hasta la médula espinal.¹³

En similitud con las ratas en el humano el sistema histaminérgico se divide en 4 subgrupos; el mayor corresponde al núcleo tuberomamilar, la parte media corresponde solo al núcleo supramamilar, caudal al núcleo paramamilar y el menor al área lateral.¹²

Las neuronas histaminérgicas son células largas miden 20-30µm. de diámetro con dos o tres subdivisiones dendríticas.¹³ La histamina es liberada de abultadas vesículas sinápticas localizadas a lo largo del axón.

Rather, propone a la histamina como una hormona local, que actúa en las neuronas, las células de la glía y en los vasos sanguíneos.

2.8 CÉLULAS PARECIDAS A LAS ENTEROCROMAFILES

El estómago es una parte del tubo digestivo, se continúa desde el esófago hasta el duodeno. Funciona principalmente como reservorio de la comida ingerida, prosiguiendo el proceso digestivo. El volumen del estómago es de aproximadamente 30ml. en el neonato y de 1.5 – 2 L. en el adulto.

Células endocrinas en el estómago

La primera descripción de células endocrinas en la mucosa gástrica fue hecha en 1870 por Heidenheim, quien describió células cromafines en la mucosa gástrica de perros. En 1907, Ciaccio introdujo el término “células enterocromafines” (EC). Erspamer y Aseo en 1952 identificaron 5 hidroxitriptamina en estas células.

En 1966, Hakanson y Owan identificaron células en la mucosa oxínica de rata, parecidas a las “células enterocromafines” que sintetizaban otra amina. En 1967 ellos reportaron que la amina era histamina e introdujeron el término células parecidas a las células enterocromafines.¹⁴

Éstas son células epiteliales con función endocrina y paracrina, de localización difusa. Se distinguen por los gránulos electrodensos de su citoplasma. Su forma, tamaño, membrana y aparato de Golgi son diferentes del resto de las células. Pero por lo general son células piramidales pequeñas con citoplasma claro no teñido.

La mucosa del cuerpo gástrico contiene células parecidas a las enterocromafines productoras de histamina, células D productoras de somatostatina y células con secreción desconocida (células X). Células P (D1). En el antro hay células G productoras de gastrina, células enterocromafines (EC) productoras de serotonina y células D productoras de somatostatina.¹²

Células productoras de gastrina o células G

Se encuentran en la base de la glándula entre las células mucosas del cuello y están distribuidas de forma relativamente densa en la mucosa glandular del antro gástrico.

Células productoras de somatostatina o células D

Están presentes en el páncreas, en el intestino y en la mucosa del antro y cuerpo gástricos. Tienen unas prolongaciones citoplasmáticas que las unen a las células vecinas, especialmente a las productoras de gastrina del antro pilórico o a las células parietales del *fundus* gástrico. Secretan somatostatina, cuya acción primordial es la inhibir otras hormonas peptídicas. Este péptido en diferentes circunstancias puede actuar como hormona, transmisor paracrina, neurotransmisor, o potencialmente como transmisor luminal. Las semejanzas entre estas células y las neuronas son numerosas y evidentes.

Otras células enteroendocrinas

Las células P de secreción desconocida al igual que las células X; células D1 productoras de motilina y gastrina; células A productoras de glucagon.

Células parecidas a las enterocromafines o células ECL

Las células parecidas a las enterocromafines son células endocrinas, constituyen del 1-3% de la mucosa gástrica.^{15, 52} Se localizan en la base de las glándulas oxínticas cerca del lumen. Son células pequeñas (8 – 10 μm) de diámetro, mostrando una estructura única y característica; de forma irregular con profusiones citoplasmáticas numerosas y prominentes. Presentan un gran núcleo excéntrico rodeado de numerosas vesículas translúcidas de formas variables con un centro oscuro. Estas vesículas almacenan histamina según el gradiente ácido y contienen histidina- descarboxilasa (HDC). No obstante, se ha demostrado que las referidas vesículas de las células enterocromafines, contienen también otras sustancias reguladoras, aunque no se ha demostrado que estas tengan una importancia relevante.¹⁵

Estas células, tienen localización subepitelial sin contacto con la luz gástrica, por lo que el contenido gástrico no influye de forma directa en ellas. En las glándulas gástricas tienen una ubicación periférica y a pesar de encontrarse en la proximidad de las células parietales parecen estar asociadas sobre todo, con áreas ricas en células principales. El principal papel de las células parecidas a las enterocromafines, es la liberación de histamina, sustancia que actúa como agente paracrino, estimulado la secreción ácida de las células parietales. Al igual que las células parecidas a las enterocromafines, los mastocitos también tienen la capacidad de producir histamina; aunque parece que éstas células participan mas bien en los procesos inflamatorios gástricos, dudándose de un hipotético papel de éstas, en la secreción ácida.

Las células parecidas a las enterocromafines constituyen el eje fundamental de la regulación central y periférica de la secreción ácida. Ejercen su papel mediante la secreción de histamina, siendo activadas sobre todo por la gastrina.

Las células parecidas a las enterocromafines suponen 1/3 de las células endocrinas en la mucosa oxíntica de la mayoría de los vertebrados. En los mamíferos se encuentran en la mucosa fúndica siendo más evidentes en el tercio basal de la misma.

Las células parecidas a las enterocromafines se pueden identificar mediante técnicas de tinción de plata y más específicamente, mediante técnicas de inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos frente a la histamina o a la histidina- descarboxilasa (HDC).

3. Histamina, biosíntesis y metabolismo

La histamina es uno de los mediadores más importantes que participa en varios procesos fisiológicos y condiciones patológicas. Algunas de sus funciones son como: neurotransmisor, participa en la secreción de hormonas pituitarias, participa en regulación gastrointestinal y en reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad, etc.¹⁷

Su estructura está compuesta por un anillo imidazólico y una cadena lateral etilamino (2-[4-imidazol]-etilamino)^{1,51}. Se encuentra almacenada principalmente en los mastocitos del tejido conjuntivo, basófilos, linfocitos, neuronas y células parecidas a las enterocromafines gástricas.

Estas células son secretoras y constituyen un sistema que responde a una variedad de estímulos endógenos y exógenos a través de múltiples mecanismos celulares.

En condiciones normales la histamina de los mastocitos se encuentra almacenada en 500 – 1000 gránulos secretores por la célula. Los gránulos contienen una matriz de heparina y de diversas proteínas. La histamina junto con otras hidrolasas, se halla asociada débilmente en su mayor parte a la matriz por enlaces iónicos, pero una pequeña parte puede estar en forma libre.¹⁷

La histamina es sintetizada intracelularmente a partir del aminoácido L histidina, mediante la L-histidina descarboxilasa, la cual depende del cofactor piridoxal-5´- fosfato. La histamina no puede ser sintetizada por otra enzima. El gen de ésta enzima está localizado en el cromosoma 15 en humanos.⁴

La histamina es sintetizada en el citoplasma y posteriormente acumuladas en vesículas o gránulos a través del cotrasportador vesicular de aminas tipo 2 (VTAM-2).^{15, 52} La histamina liberada procede de dos vías fundamentales; la preexistente en los gránulos o vacuolas, inmediatamente liberada tras la entrada de Ca^{2+} , o la histamina sintetizada nuevamente por inducción.¹⁶

Regulación de la L- histidina descarboxilasa

El papel de la histamina como reguladora de la actividad de la L-histidina descarboxilasa, fue postulado inicialmente por Kahlson en 1964. La liberación inicial de histamina mediante el proceso de exocitosis va seguida de una activación lineal de L-histidina descarboxilasa; de lo cual se deduce que la actividad la L- histidina descarboxilasa es una respuesta a la secreción de histamina.¹⁵ Existen reportes que demuestran un proceso de autorregulación de la histamina a través de autoreceptores con características semejantes a los receptores H_3 .^{12, 15}

En el caso de las células enterocromafines la gastrina también parece tener un importante papel en la regulación de esta enzima. Estudios in vivo indican que la actividad de HDC y la concentración de histamina, dependen directamente de los niveles de gastrina circulantes.¹⁵

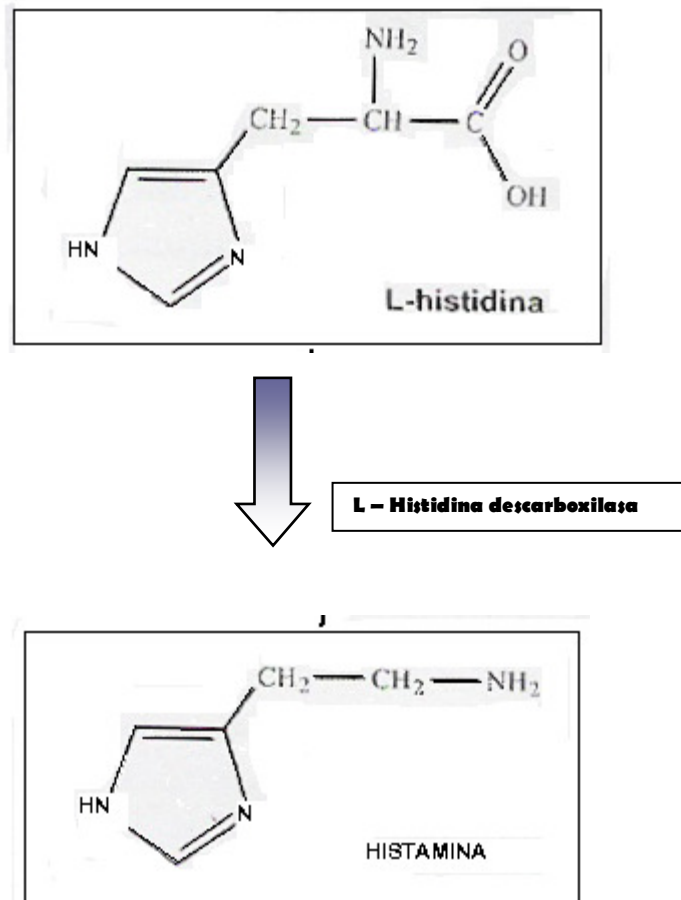
La velocidad de síntesis de la histamina en algunos tejidos, aumenta en función de la velocidad con que es liberada y utilizada. La L- histidina descarboxilasa es modulada

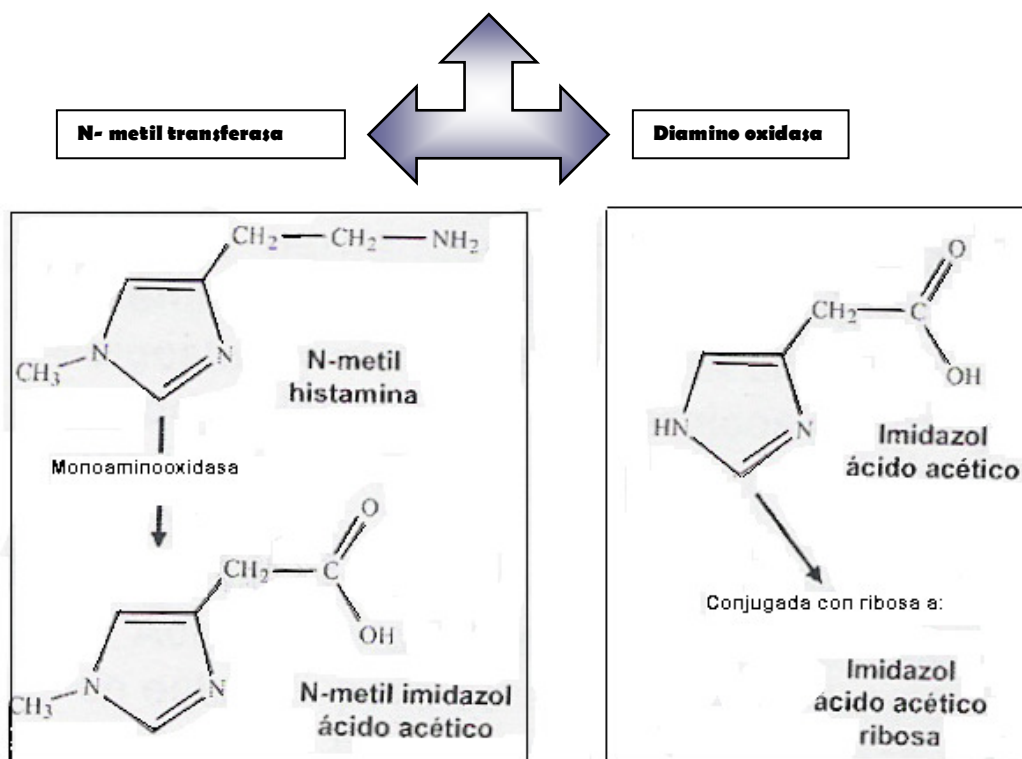
por las citocinas IL-1, IL-3, IL-12, IL-18, (GM-CSF) factor estimulador de colonias de macrófagos, factor de necrosis tumoral ($\text{TNF } \alpha$); la actividad de la L-histidina descarboxilasa también es estimulada por lipopolisacáridos de algunas bacterias, infecciones, inflamación e injertos rechazados.^{18, 19, 49}

La acción enzimática de esta descarboxilasa específica es inhibida por la 5-fluorometilhistidina.¹²

La histamina es metabolizada por dos vías;

1. Metilación: El 97% se metaboliza por esta vía.
2. Desaminación : actúa una diaminooxidasa o histaminasa: va seguida de la conjugación con ribosa para formar el ribósido del ácido imidazolacético.^{17, 51}





3.1 Mecanismos de liberación

Para que la histamina pueda ser liberada, debe cruzar la membrana granular y celular. La liberación de la histamina puede ser citotóxica, en este caso la histamina saldrá cuando ambas membranas se rompan, o de carácter exocitótico, en donde las membranas se fusionan para verter el contenido granular.

Son diversos los agentes físicos y químicos que inducen la liberación de histamina. Dentro los físicos se encuentran el calor, las radiaciones, el frío, los traumatismos. En los químicos se incluyen; antígenos dependientes del receptor para inmunoglobulina E (IgE), agentes citotóxicos, enzimas como la tripsina y fosfolipasa A2, polisacáridos (dextrano), anafilotoxinas: proteínas del complemento C3a y C5a, compuesto polibásicos: compuesto 48/80, polipéptidos (polimixina B, bradisinina, sustancia P), compuestos oligobásicos; fármacos como: morfina, calcio, etc. y existen moléculas receptoras en la membrana, con las que interactúan. Dependiendo del tipo de interacción se desencadenara una secuencias de pasos diferentes que terminaran por elevar la concentración intracelular de Ca^{2+} , que es el mensajero común necesario para provocar el fenómeno de la exocitosis.

Mediante diferentes mecanismos, los agentes liberadores provocan la liberación de histamina con una cinética diferente, originándose fenómenos de potencialización entre dos o más liberadores.

Los diversos agentes que canalizan el Ca^{2+} hacia el proceso de liberación de histamina en el mastocito lo hacen por dos mecanismos fundamentales: a) facilitando su entrada desde el espacio extracelular y b) promoviendo su movilización de los depósitos intracelulares.

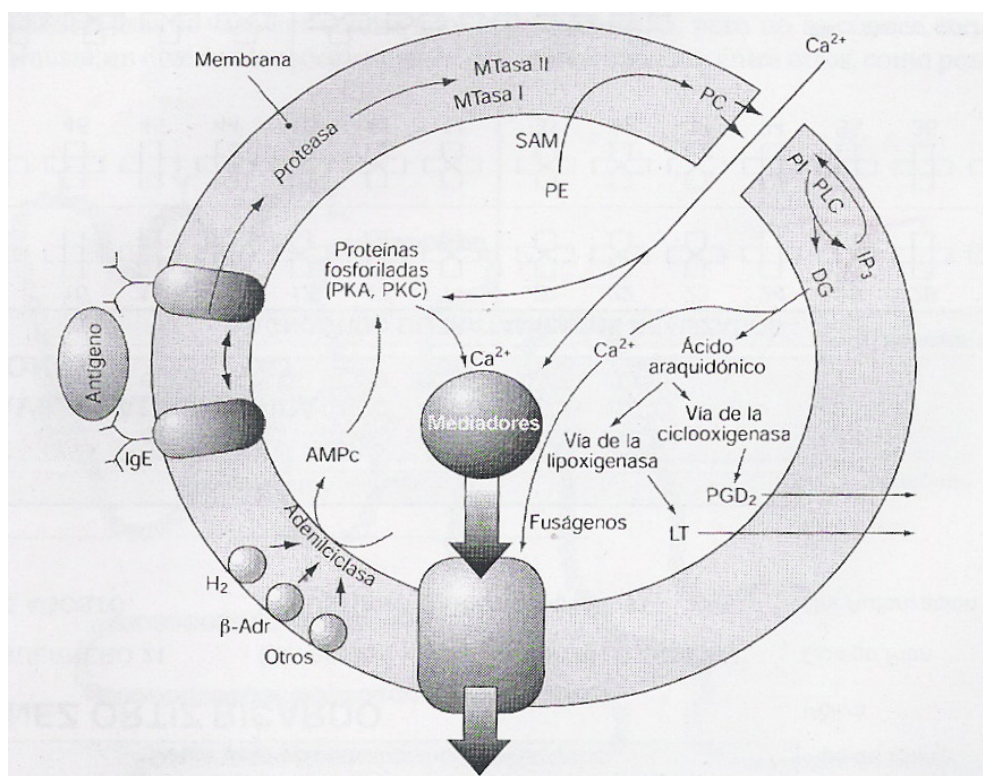
La concentración de Ca^{2+} extracelular depende de la intensidad de la respuesta liberadora y el papel del agente liberador consiste en modificar la membrana para hacerla permeable a este ion. Este mecanismo participa en la liberación inducida por antígenos o por las fracciones del complemento. En el segundo caso, la liberación se realiza con independencia del calcio extracelular y el mecanismo utilizado por los secretagogos, como el compuesto 48/80 y otras sustancias polibásicas. El antígeno interactúa con las IgE situadas sobre sus receptores específicos de membrana tipo Fc, una vez que el mastocito se ha sensibilizado. Existen dos sitios de unión de antígeno por cada IgE. La interacción con el antígeno desencadena un complejo proceso que implica no solo a la histamina almacenada sino a otros mediadores, algunos de los cuales se forman en el curso mismo de la cadena de activación.

La unión de receptores IgE de membrana genera la activación de diversas enzimas, entre ellas proteasas y fosfolípidos – metil transferasa. La mutilación sucesiva de fosfolípidos implica la transferencia de grupos metilo desde la S- adenosilmetionina a la fosfatidiletanolamina, hasta formar la fosfatidilcolina. La modificación fisicoquímica de la membrana provocada por el enriquecimiento en fosfatidilcolina puede ser uno de los agentes que ocasionen la apertura de canales de Ca^{2+} .

Además, en este proceso se produce hidrólisis del fosfatidilinositol por fosfolipasa C, originándose diacilglicerol y ácido fosfatídico y, por lo tanto, entrada o movilización de Ca^{2+} . La entrada de Ca^{2+} es la señal imprescindible que inicia el proceso de exocitosis; se desconoce la naturaleza de los mecanismos implicados, pero es posible que actúe regulando procesos de fosforilación proteica que determinen la movilización de los gránulos y la modificación de su membrana hasta conseguir la ulterior apertura y expulsión de su contenido. La protein- cinasa C parece que está implicada en dichos

procesos. El Ca^{2+} , al mismo tiempo, activa la fosfolipasa A2, que hidroliza la fosfatidilcolina, originando ácido araquidónico y sus correspondientes prostanoideos.¹⁷

Mecanismo de liberación de la histamina



Mecanismos de liberación de la histamina y de producción de eicosanoides como consecuencia de la interacción antígeno-anticuerpo en un basófilo. DG; diacilglicerol; IP_3 inositol-1,4,5-trifosfato; LT; leucotrienos; Mtsa; metil-transferasa; PC: fosfatidilcolina; PE; fosfatidiletanolamina; PI; fosfatidilinositol; PLC: Fosfolipasa C, SAM: S-adenosilmetionina.¹⁷

4. RECEPTORES

Algunas proteínas en la membrana plasmática actúan como receptores de sustancias señalizadoras específicas como las hormonas y los neurotransmisores. Estas proteínas no son componentes estáticos de la célula, debido a que su cantidad aumenta y disminuye en respuesta a diversos estímulos y sus propiedades cambian de acuerdo a los cambios en las condiciones fisiológicas.

La unión de las moléculas señalizadoras a sus receptores específicos desencadena una serie de reacciones en el interior de las células ([Transducción de señal](#)), cuyo resultado final depende no solo del estímulo recibido, sino de muchos otros factores, como el estadio celular, la presencia de patógenos, el estado metabólico de la célula, etc.

La transducción de señal es el conjunto de procesos o etapas que ocurren de forma concatenada por el que una [célula](#) convierte una determinada señal o estímulo exterior, en otra señal o respuesta específica, por ejemplo transmisión de señales nerviosas, respuesta a hormonas y factores de crecimiento y control del ciclo celular.

El proceso de transmisión de señal afecta a una secuencia de [reacciones bioquímicas](#) dentro de la célula que se lleva a cabo a través de [enzimas](#) unidas a otras sustancias llamadas [segundo mensajero](#). Las moléculas de señalización intracelular incluyen [proteínas G](#) heterotriméricas, pequeñas GTP-*asas*, nucleótidos cíclicos como [AMP cíclico](#) (AMPc) y [GMP cíclico](#) (GMPc), [ion calcio](#), derivados fosfoinosítoles como [fosfatidilinositoltrifosfato](#) (PIP3), [diacilglicerol](#) (DAG) e [inositoltrifosfato](#) (IP3) y varias proteínas quinasas y fosfatasas.²⁰

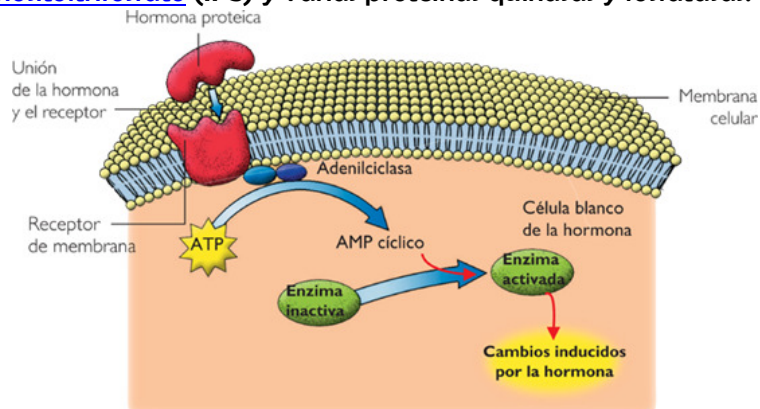


Imagen 6: Receptor activación y cascada de señalización

<http://www.kalipedia.com/ecologia/tema/funcionamient>

RECEPTORES DE LA HISTAMINA

Con el avance en nuevas técnicas de investigación se hizo posible el descubrimiento progresivo de los diferentes receptores que regulan la expresión de la histamina. Hasta hoy se reconocen 4 receptores los cuales son: el receptor H1 en descrito en 1966, el receptor H2 en 1972, el receptor H3 en 1983 y el receptor H4 en 2000.^{2, 41, 46}

Todos los receptores de la histamina están acoplados a una proteína G desde donde se desencadena una cascada de segundos mensajeros, específicamente GTP quien aumenta la cascada de eventos intracelulares que induce la activación de factor kapa nuclear (NF- κ), éste es un factor de transcripción que estimula la síntesis de mediadores proinflamatorios.^{40, 50}

4.1 Receptor H1

El receptor de histamina H1 es una proteína de 56kDa con 487 aminoácidos éste receptor tiene siete cadenas transmembranales acopladas a proteínas G (G α q/11) y posee sitios N terminal de glucosilación. El gen que codifica éste receptor se encuentra en el cromosoma 3p14.21. Los sitios responsables de la unión con la histamina y los antagonistas se encuentran en las cadenas transmembranales.¹⁶

El principal antagonista para este receptor es el compuesto mepiramina, debido a su alta afinidad y selectividad, por ésta razón tiene poca unión a los otros tipos de receptor. Otros antagonistas H1 con menor selectividad, tales como la prometazina y la difenhidramina, se unen también a receptores para acetilcolina del tipo muscarínico, lo que explica sus efectos antagónicos sobre el sistema parasimpático cuando son administrados sistémicamente.¹²

Otros antagonistas H1 de relevancia clínica son la terfenadina, la mequitazina, el astemizol y la temelastina. Estos compuestos no cruzan la barrera hematoencefálica, lo que evita su acción sobre receptores presentes en el Sistema Nervioso Central y por lo tanto no producen sedación, un efecto colateral frecuente de administración de antagonistas H1.¹²

Mecanismos de traducción de señales

La unión del agonista al receptor H1 activa una proteína G (generalmente Gq) y estimula la actividad de una fosfolipasa asociada a la membrana celular (Fosfolipasa C). Esta enzima hidroliza al 4,5- bifosfato de fosfatidil inositol (PIP₂) generando 1, 4,5- trifosfato de inositol (IP₃) y diacilglicerol (DAG). En el endotelio vascular, la activación de receptores H1 origina, junto al incremento intracelular de Ca²⁺ la producción local de óxido nítrico activa la guanililciclase con posterior formación de GMPc, y la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos e incrementa el AMPc.¹

Función de la activación de los receptores H1

El receptor H1 está implicado en procesos patológicos de alergia, así como en rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis atópica urticaria, asma y anafilaxis. En los pulmones es promueve la broncoconstricción y aumenta la permeabilidad vascular. El receptor H1 es expresado en diferentes células, incluyendo músculo liso vascular de las vías aéreas, hepatocitos, condrocitos, células nerviosas, células endoteliales, neutrófilos, monocitos, células dendríticas, y linfocitos T y B.^{4, 21}

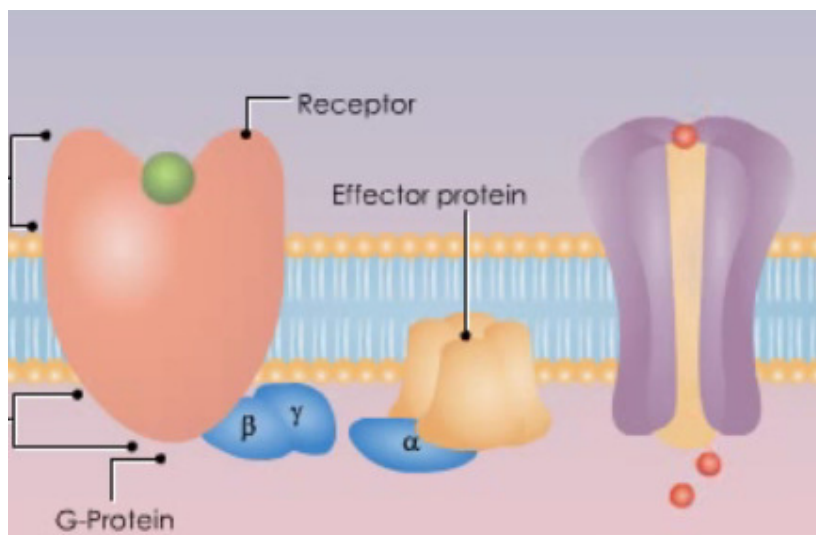


Image7: **Receptor Acoplado a proteína G**

<http://www.youtube.com/watch?v=NB7YfAvez3o>

4.2 Receptor H2

El receptor de histamina H2. Es una proteína de 40 kDa con 359 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembranales y un receptor acoplado a proteína G. El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 5 los sitios responsables de la unión de la histamina son las cadenas transmembranales.²

Mecanismos de traducción de señales

La activación de receptores H2 se encuentra asociada, a la producción de AMPc. La formación de AMPc se debe a la activación de una proteína G perteneciente a la familia de proteínas G estimuladoras (Gs). El aumento de la concertación de AMPc conduce a la apertura de canales iónicos, en especial aquellos permeables a iones Ca^{2+} considerándose que el incremento resultante de la concentración intracelular de Ca^{2+} es el mecanismo responsable de la mayor parte de los fenómenos fisiológicos asociados a la activación de receptores H2.

Este receptor se localiza en el sistema nervioso central, mucosa gástrica, músculo liso de útero y vascular, basófilos, mastocitos, y linfocitos T y B.²

Función de la activación de los receptores H2

Un efecto inmuno modulador de la histamina vía H2 incluye la inhibición de la respuesta de proliferación linfocitaria ante mitógenos, así como la disminución de la síntesis de anticuerpos y la quimiotaxis, la disminución en la proliferación de células T, la histólisis mediada por células y la producción de citocinas, además disminuye la liberación de histamina por los mastocitos y basófilos.²

4.3 Receptor H3

El receptor de la histamina H3. Es una proteína de 49kDa con 445 aminoácidos que contiene siete cadenas transmembranales y está acoplado a la proteína G. El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 20.²

Hasta el momento este es el único receptor de la histamina al que se le reconocen ocho isoformas de este receptor: H3 (445), H3 (453), H3 (415), H3 (413), H3 (409), H3 (373), H3 (365), H3 (329).²²

Este receptor inicialmente fue identificado en sistema nervioso central y periférico.^{4,46} Se reconoce como receptor presináptico ya que controla la secreción de histamina y otros neurotransmisores (dopamina, serotonina, noradrenalina, GABA y acetilcolina).⁴

Un número importante de receptores H3 se encuentra en las propias terminales histaminérgicas, aunque dichos receptores se observan también presentes en fibras noradrenérgicas y serotoninérgicas así como en vasos de pequeño calibre.⁸ También se localiza en tejidos periféricos, incluyendo corazón, vasos, tejido linfoide, aparato digestivo y vías aéreas.²

Mecanismos de traducción de señales

La señal de traducción involucra una proteína G_i , la activación conlleva a la inhibición de AMPc, acumulación de Ca^{2+} con la activación la proteína cinasa activadora de mitogenos (MAPK).^{4, 53}

Función de la activación de los receptores H3

La activación del receptor H3 está implicado en prevenir la broncoconstricción excesiva, inhibe la secreción del ácido gástrico, vasodilatación de vasos cerebrales, controla la producción de histamina en neuronas histaminérgicas del sistema nervioso central, controla la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central.

4.4 Receptor H4

El receptor de histamina H4 es una proteína de 44kDa con 390 aminoácidos, contiene siete regiones transmembranales acopladas a proteína Gi, presenta un 37% -43% de homología al receptor H3. El gen que lo codifica es el cromosoma 18.^{16, 23} Por la homología con el receptor H3, varios agonistas y antagonistas del receptor H3 reconocen al receptor H4.⁴

La presencia del receptor H4 en los diferentes tejidos y células se encuentra influenciado por las citocinas inflamatorias IL-6 y TNF (factor de necrosis tumoral), por lo que posiblemente el propio receptor participe en los procesos inflamatorios y alérgicos.²

Mecanismos de transducción.

Este receptor está acoplado a una proteína Gi, inhibiendo la formación de AMPc incrementando el Ca^{2+} e influyendo en la activación MAPK.^{1, 4}

Localización.

Su expresión es poca en cerebro y pulmones y es prominente en la médula y células hematopoyéticas, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T CD4.⁹

Función de la activación de los receptores H4

Este receptor está involucrado en funciones de inmunomodulación, quimiotaxis y secreción de citocinas.^{1, 19, 21}

Características generales de los receptores de la histamina y sus efectores moleculares

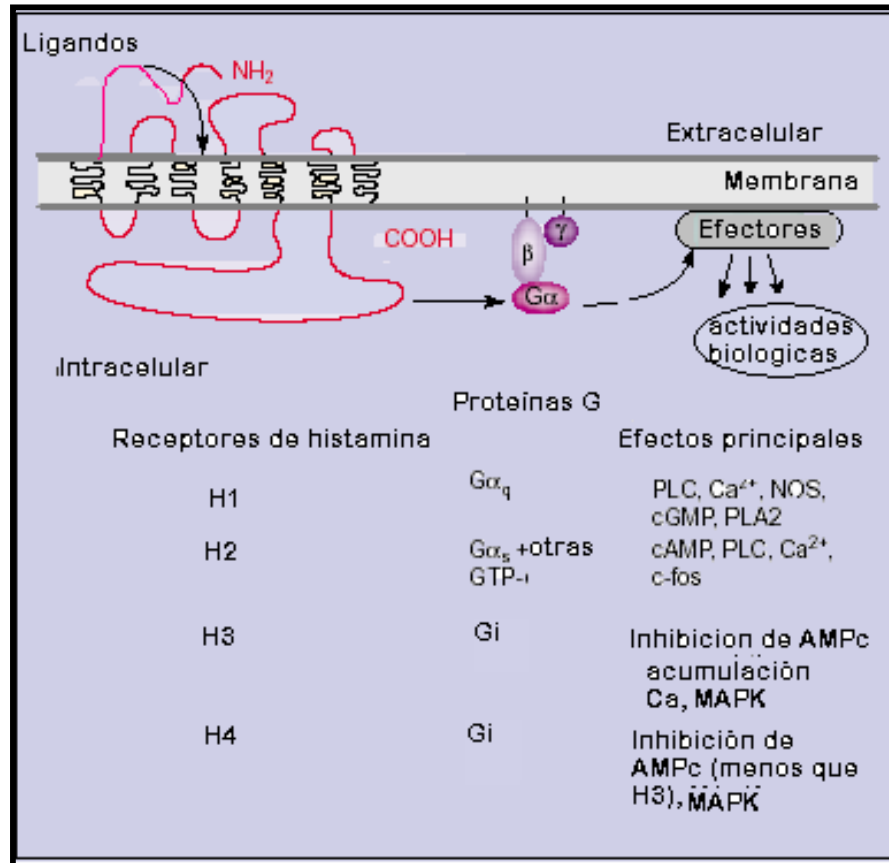


Imagen modificada de: TRENDS in Immunology Vol.23 No.5 May 2002

En esta figura se observa el mecanismo de transducción de señales de los receptores de la histamina. Una vez que el ligando se une a los receptores de la histamina localizados en la membrana se desencadena una cascada de segundos mensajeros que favorece las actividades biológicas.

Abreviaciones: MAPK mitogen-activado por una proteína cinasa, NOS síntesis de óxido nítrico; PLA2 fosforilasa A2, PLC fosforilasa C.

Actividades mediadas por los receptores de histamina

Aparato cardiovascular

En este sistema predomina la acción dilatadora de las arteriolas, metaarteriolas, esfínteres precapilares y venas poscapilares esta acción está implicada con el receptor H1 y parcialmente con el H2, en consecuencia disminuye la resistencia periférica y la presión arterial.¹⁷

La histamina provoca la extravasación de líquido y proteínas plasmáticas, con formación de edema. Esto es consecuencia de dos acciones: el efecto sobre la presión capilar y la acción directa de la histamina sobre el endotelio de las vénulas poscapilares, así, se incrementa la permeabilidad vascular y se facilita el paso de leucocitos circulantes.

En respuesta a la hipotensión, se produce taquicardia refleja, aunque por acción del receptor H2 aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción; además reduce la conducción auriculo-ventricular efecto receptor H1.

En la piel también produce la triple respuesta caracterizada por 1) mancha central inicialmente roja y después azul, por la acción directa vascular; 2) enrojecimiento progresivo periférico por vasodilatación arteriolar y 3) blanqueamiento de la zona central con hinchazón y edema.

En otros lugares también pueden observarse procesos de vasodilatación como: vasos cerebrales, músculo esquelético, coronarias, etc. También pueden observarse fenómenos de vasoconstricción en órganos como hígado, bazo o pulmones.¹⁷

Músculo liso

En el árbol bronquial existen receptores H1, que provocan broncoconstricción, pero su participación en la enfermedad broncospasmática es muy variada. Si el lumen bronquial ya está disminuido por otros factores broncoconstrictores, el aumento o la disminución de la actividad del receptor H1, puede tener mayor repercusión. Un ejemplo claro son los enfermos asmáticos pues son claramente sensibles a la acción de la histamina.¹⁷

Glándulas

En algunas células de la mucosa gástrica se expresan receptores H₂ en donde la histamina ejerce su efecto estimulando la secreción de ácido clorhídrico. Esta estimulación es independiente de la acción que ejerce la gastrina y la actividad parasimpática; sin embargo las tres actúan de manera sinérgica en este proceso.¹⁷

Terminaciones Nerviosas

Mediante receptores H₁, la histamina estimula intensamente terminaciones sensoriales provocando sensaciones de picor y de dolor.¹⁷

La activación del receptor H₃ ejerce un efecto autorregulador en el sistema nervioso central.²

Actividades mediadas por los receptores de la histamina.²

Receptor	Localización	Función
Receptor H1	Músculo liso de vía aérea y gastrointestinal, aparato cardiovascular, médula suprarrenal, células endoteliales, linfocitos, sistema nervioso central localización posináptica.	Contracción del músculo liso bronquial, prurito, dolor, permeabilidad vascular aumentada, hipotensión, rubicundez facial, liberación de mediadores de la inflamación, generación de prostaglandinas, reclutamiento de células inflamatorias, secreción de moco de la mucosa bronquial, cefalea, taquicardia, activación de nervios aferentes vagales del vías aéreas: estimulando los receptores de tos, tiempo de conducción de nodo atrioventricular.
Receptor H2	Sistema nervioso central localización posináptica, corazón, músculo liso de útero y vascular, basófilos, mastocitos, linfocitos B y T.	Permeabilidad vascular aumentada, secreción gástrica del ácido clorhídrico, relajación del músculo liso bronquial, producción de moco de las vías aéreas, acción cronotrópica en el músculo del atrio, acción inotrópica en músculo ventricular, efecto lipolítico en células sebáceas, estimulación de células T supresoras, quimiotaxis de neutrófilos y basófilos y la liberación de sus enzimas, citotoxicidad y proliferación de linfocitos, actividad de células natural killer.
Receptor H3	Neuronas en el sistema nervioso central, nervios periféricos, mastocitos gástricos.	Previene la broncoconstricción excesiva, inhibe la secreción del ácido gástrico, vasodilatación de vasos cerebrales, controla la producción de histamina en neuronas histaminérgicas del sistema nervioso central, controla la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central.
Receptor H4	Pulmón, hígado, bazo, sistema nervioso central, neutrófilos, eosinófilos, corazón, músculo esquelético.	Posiblemente participa en procesos inflamatorios como la alergia y el asma. Intervienen en el proceso de inmunomodulación.

4.5 Antagonista de los receptores de la histamina

Los antagonistas de los receptores de la histamina (antihistamínicos), son sustancias que inhiben competitivamente y reversiblemente la interacción de la histamina con sus respectivos receptores; éstos se unen a los receptores H₁, H₂, H₃, H₄ sin activarlos e impiden así que la histamina se una a ellos y los active.¹⁸

Los antihistamínicos utilizados terapéuticamente están dirigidos hacia los receptores H₁ y H₂, los antagonistas del receptor H₃ y H₄ están en fase de experimentación.

Antihistamínicos H₁

Los antihistamínicos H₁ fueron los primeros en descubrirse, entre los años 40 en el instituto Pasteur, químicamente poseen una cadena lateral de etilamida unida a uno o mas grupos cíclicos estas características estructurales se utilizan para su clasificación, los primeros antihistamínicos utilizados también se consideran de primera generación; en general, el núcleo molecular es necesario para su afinidad y selectividad con respecto al receptor H₁.^{2, 46}

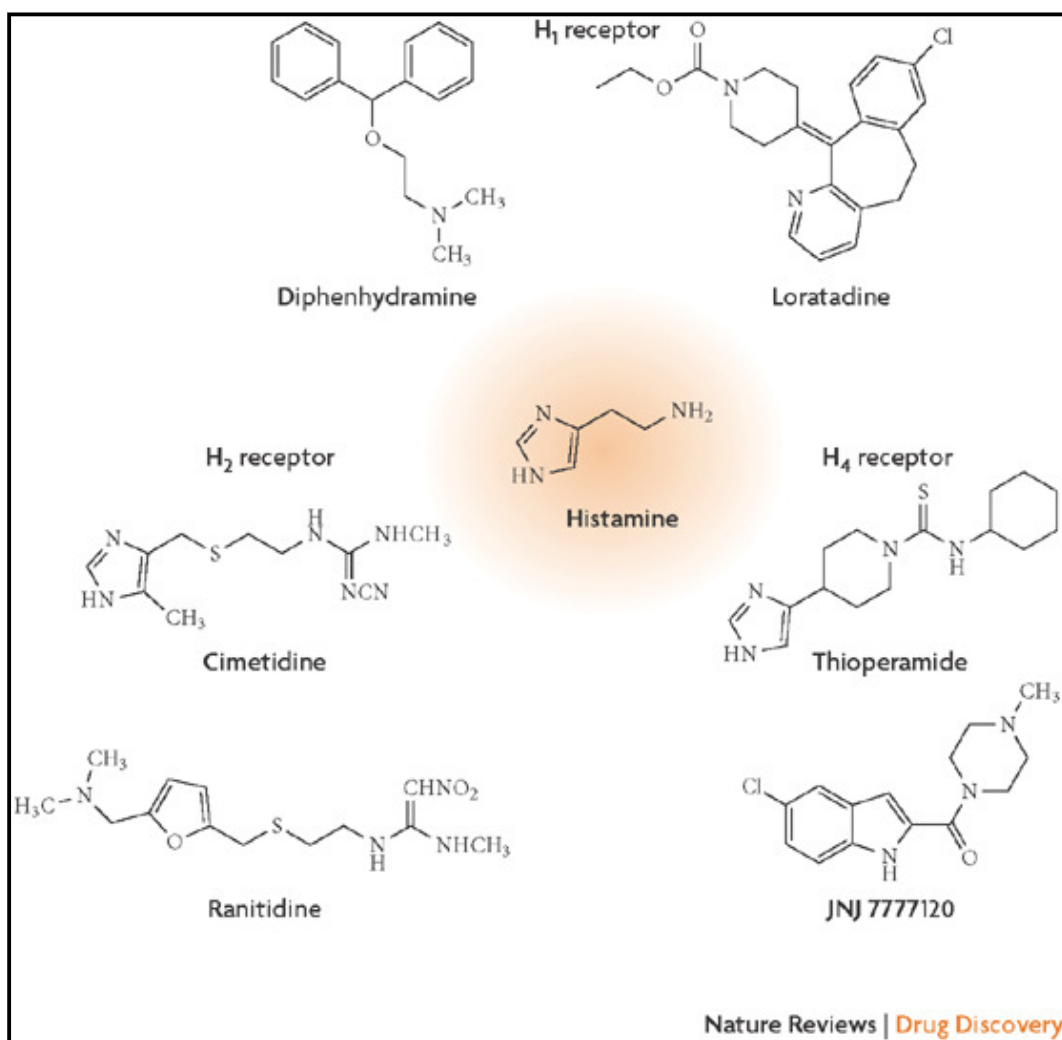
Clasificación de los antihistamínicos H₁.²

Clase	Primera generación , clásicos o sedantes	Segunda generación, nuevos o no sedantes	Metabolitos activos en potencial desarrollo
Alquilaminas	Bronfeniramina Clorfeniramina Tripolidina	Aerivatina	
Piperazinas	Hidoxicina Meclizina	Cetirizina Oxatomida	Levocetiricina
Piperidinas	Azatadina Difenhidramina Ciprohepatadina	Astemizol Terfenadina Loratadina Mizolastina Ketotifeno Ebastatina	Norastemizol Fexofenadina Desloratadina
Etolaminas	Clemastina Difenhidramina		
Etildiaminas	Pirilamina Tirpelendiamina		
Fentiazinas	Prometazina		
Otros		Azelastina	

Estructura química de los antihistamínicos.

Los antihistamínicos de primera generación están constituidos por anillos aromáticos y sustituyentes alquil que los hacen lipofílicos, lo que explica su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica.

El grupo etilamina, común en los antihistamínicos típicos, también es compartido por muchos anticolinérgicos, antiserotoninérgicos y antimuscarínicos; debido a esto, su acción no es del todo selectiva por lo que inhiben con frecuencia receptores colinérgicos periféricos y centrales, receptores serotoninérgicos y otros.²⁴



Estructura química de los antihistamínicos.

Ilustración <http://www.nature.com/.../v7/n1/images/nrd2465-f5.jpg>

Antihistamínicos H2

La descripción de bloqueo selectivo de receptores H2 de histamina se dio en 1970 por Black y fue una revolucionaria alternativa en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica.¹⁸ La actividad más importante de éstos antagonistas es reducir la secreción de ácido gástrica, al competir de manera reversible con la histamina por la unión a receptores H2 sobre la membrana basal de las células parietales.

En la actualidad se cuenta con 4 antagonistas del receptor H2: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina; éstos inhiben la secreción de jugo gástrico, tanto la estimulada por la histamina como por la gastrina y pentagastrina, y por estimulación colinérgica de carácter endógeno o exógeno.

Este bloqueo de tan amplia gama de estímulos indica que o bien la histamina es la vía final común por la que la célula parietal segregue hidrogeniones, o bien existe una influencia sinérgica mutua entre receptores histamínicos, colinérgicos y gástricos de forma que la inhibición sobre uno de ellos repercute en una reducción de la actividad derivada de la activación de los demás.¹⁸

Los antihistamínicos H2 reducen la actividad secretora gástrica, tanto en condiciones basales como la estimulada durante las fases neurogénica, mecánica y química de la digestión.¹⁸

Antihistamínicos H3

Los antagonistas del receptor H3 están aun en fase de experimentación, sin embargo, las observaciones a cerca de estos fármacos, denotan que estos aumentan la secreción de otros neurotransmisores fundamentales en varios procesos como el proceso de cognición, y en un futuro podrían ser utilizados en trastornos como depresión, trastornos del humor, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos psicóticos, trastornos cognitivos, trastornos del sueño, obesidad, entre otros.²²

5. FISIOPATOLOGÍA DE LA HISTAMINA

Los efectos biológicos de la histamina se dan cuando ésta interactúa con los diferentes receptores afines a ella, como se describió anteriormente existen 4 receptores (H1, H2, H3, H4) distribuidos en diferentes los órganos. Ésta amina está implicada en procesos fisiológicos y patológicos; como en la respuesta inmunitaria, la inflamación, regulación de la secreción ácida, neurotransmisión y neuromodulación.

5.1 Histamina e inflamación

La inflamación es una respuesta inespecífica, protectora cuya intención es eliminar la causa inicial de la lesión celular, así como las células y los tejidos necróticos resultantes de la lesión original.

La reacción inflamatoria es de proporciones variables, se denomina inflamación desde la reacción a una leve lesión siendo una respuesta localizada, hasta una respuesta sistémica; de igual manera la finalidad es la misma. La literatura menciona que se divide en agudo o crónico, pero se debe tener en cuenta que solo son procesos continuos que desencadenan una respuesta inmunitaria.

La inflamación desempeña tres papeles esenciales al combatir la infección. El primero es enviar las moléculas y las células efectoras al sitio de la infección para aumentar la destrucción de los microorganismos invasores por los fagocitos de la primera línea de defensa. El segundo es proporcionar una barrera física que impida la extensión de la infección, y el tercero es promover la reparación del tejido dañado.²⁵

La inflamación está definida tradicionalmente por los 4 signos cardinales son: calor, dolor, rubor o tumor; siendo todos ellos consecuencia de los efectos que producen las citocinas y otros mediadores inflamatorios como la histamina al actuar sobre los vasos sanguíneos locales.²⁵

La inflamación aguda tiene dos componentes principales; cambios vasculares y acontecimientos celulares; ésta tiene una duración que varía desde unos minutos hasta algunos días.²⁶

El primer cambio es un aumento del diámetro vascular, que conlleva un aumento en el flujo sanguíneo local (incremento del calor y enrojecimiento) y la reducción de la velocidad del flujo sanguíneo, el segundo cambio es que las células endoteliales que delimitan el vaso sanguíneo son activadas a expresar moléculas de adhesión que promueven la unión de leucocitos circulantes. Todos estos cambios son iniciados por las citocinas producidas por los macrófagos activados. Una vez que ha empezado el proceso inflamatorio las primeras células atraídas al sitio de infección son generalmente neutrófilos. A ellos les siguen los monocitos, que se diferencian a macrófagos tisulares. En etapas más tardías de la inflamación, otros leucocitos como eosinófilos y linfocitos, también entran al sitio infectado. El tercer cambio más importante en los vasos sanguíneos locales es el aumento de la permeabilidad vascular, las células endoteliales se separan llevando a la salida del fluido y proteínas de la sangre y a su acumulación en el tejido, esto produce el edema y dolor.²⁵

La regulación de los procesos hemodinámicos, los mecanismos de interacciones adhesivas específicas leucocito célula endotelial, la quimiotaxis, la activación de células de la respuesta inmunitaria específica, la fagocitosis, están dados por una amplia variedad de mediadores solubles.²⁶

Los mediadores químicos de la inflamación son moléculas que actúan como mensajeros intercelulares, Estos se sintetizan en diferentes estirpes celulares o son transportados por la sangre, para llegar al sitio donde ejercerán su acción. Algunas de estas sustancias se encuentran preformadas en el interior de los gránulos de las células de origen o pueden sintetizarse de *novo*.

La histamina como mediador de la inflamación regula la expresión de sus propios receptores en la célula del endotelial e interviene en la reacción inflamatoria en general.²¹

Las células endoteliales expresan receptores para histamina H1 y H2, mediante el receptor H1 el efecto de la histamina incrementa la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1), molécula 1 de adhesión vascular celular (VCAM-1) y selectina P y E.^{1, 21, 50}

La interacción de la histamina con el receptor H1 es un intermediario de una variedad de efectos asociados con síntomas del choque anafiláctico, y otras

enfermedades alérgicas. Ésta actúa en la evolución de la respuesta inflamatoria en alergias mediante la inducción de la secreción de citocinas proinflamatorias como: interleucina IL-1 α , IL-1 β , IL-6, así como el de las quimiocinas de activación regulada (RANTES) o IL-8, en varios tipos de células y tejidos locales.¹

21

La histamina regula la acumulación de granulocitos en los tejidos de diferentes maneras, el efecto de la histamina en la migración de los eosinófilos puede diferir según la concentración de ésta, considerando que las concentraciones altas inhiben la quimiotaxis de los eosinófilos vía receptor H2 mientras tanto las concentraciones bajas aumentan la quimiotaxis vía receptor H1.

Recientemente, se ha reportado que la histamina, por medio del receptor H4 es responsable la conglomeración selectiva de eosinófilos.^{1, 21}

La quimiotaxis de los eosinófilos y de los mastocitos vía histamina está mediada por la activación de los receptores H4.

Por otra parte la histamina puede llegar a inhibir la activación de neutrófilos y su degranulación vía receptor H2.^{1, 21}

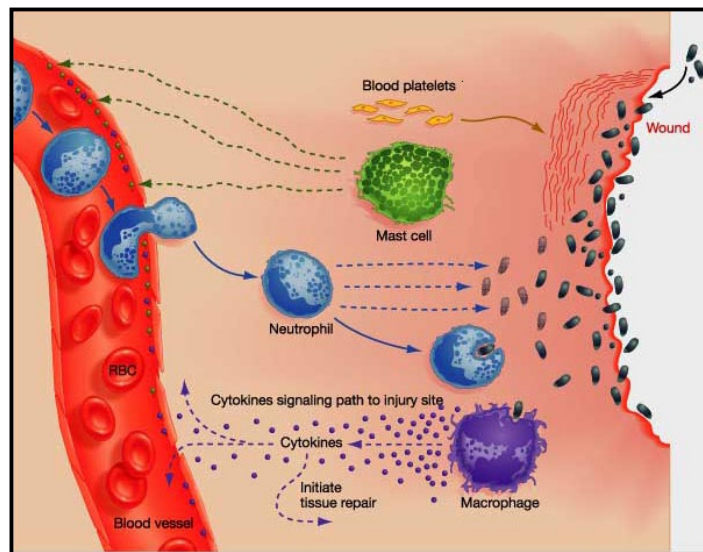


Imagen 8: Proceso Inflamatorio

www.uic.edu/.../bios100/lecturesf04am/lect23.htm

SISTEMA DE MEDIADORES INFLAMATORIOS		
SISTEMA MEDIADOR	ORIGEN	ACCIONES PRINCIPALES
Intermediarios reactivos del oxígeno (O ₂ , H ₂ O ₂)	Leucocitos, células endoteliales	Daño tisular mediante citólisis, activación del complemento
Intermediarios reactivos del nitrógeno (óxido nítrico)	Monocitos, macrófagos, linfocitos células endoteliales	Relajación del músculo liso y vasodilatación
Constituyentes de los gránulos lisosómicos (proteasas, lisozima, lactoferrina, proteínas catiónicas)	Neutrófilos y monolitos	Daño tisular proteólisis, degradación de la matriz catálisis de las reacciones oxidantes
Citocinas y quimiocinas (TNF, IL-1, IL-8, etc.)	Monocitos, macrófagos, células endoteliales	Activación celular, inducción de la adhesión, quimiotaxis, fiebre, etc.
Factor activador de plaquetas	Leucocitos, células endoteliales	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, adhesión leucocitaria
Metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos)	Membranas celulares (células endoteliales, plaquetas, leucocitos)	Coagulación, vasodilatación, permeabilidad vascular, activación celular
Cininas (bradicinina, calicreína)	Plasma	Dolor, permeabilidad vascular
Aminas bioactivas (serotonina, histamina)	Plasma, mastocitos y basófilos	Permeabilidad vascular, inducción de la adhesión
Proteínas del complemento	Plasma	Quimiotaxis, permeabilidad vascular y activación celular
Proteínas de la coagulación	Plasma	Quimiotaxis, permeabilidad vascular y activación del complemento

Williams MJ, Beutler Ernest, A. Marshal, Williams Hematología. General 6ta edición. Mc Graw- Hill Interamericana. 2001

5.2 Papel de la histamina en la regulación de la respuesta inmune

Las células que se presentan en la respuesta inmune específica, (monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B) expresan en su superficie receptores para la histamina y son también capaces de producir y secretar histamina. Se ha documentado que la histamina interviene directamente en la respuesta de los monocitos, células dendríticas y linfocitos T.⁵

En cuanto a la respuesta inmune inespecífica, se observó en un estudio que la histamina juega un papel importante en la modulación de la respuesta inmune innata, pues esta involucra en el aumento de la transcripción y traducción de receptores (tipo toll) TLR-2 y TLR-4 que responden al estímulo de lipopolisacáridos y ácido lipoteicoico de las bacterias.⁴⁷

Células presentadoras de antígenos

Las células dendríticas se encuentran localizadas en varios sitios del tejido conectivo, éstas son células presentadoras de antígenos por excelencia, y productoras de citocinas. Las células dendríticas maduras e inmaduras expresan los 4 tipos de receptores para la histamina.

En el proceso de diferenciación de monocitos a células dendríticas DC 1, los receptores H1 y H3 ejercen una influencia positiva en el incremento de la capacidad de presentación de antígenos y la producción de citocinas proinflamatorias y así facilitan la actividad de linfocitos Th1. En contraste los receptores H2 actúan suprimiendo las moléculas de presentación de antígenos, aumentan la producción de IL-10.

En los monocitos estimulados por productos bacterianos, la histamina inhibe la producción de IL-1, TNF α , IL-12, y La IL-18, pero aumenta la producción de IL-10 por estimulación del receptor H2.

La histamina regula la expresión de la molécula CD14 vía receptor H2 en los monocitos.^{1,}

4, 50

Células T

La histamina interviene en la regulación de los linfocitos Th1 y Th2, en consecuencia en la formación de los anticuerpos. Los diferentes receptores de la histamina expresados en los linfocitos Th1 y Th2 determinan la respuesta de la estimulación de la histamina. Las células Th1 expresan predominantemente receptores H1, mientras que las células Th2 muestran un incremento en la expresión de los receptores H2.

La histamina aumenta la respuesta de los linfocitos Th1 activando el receptor H1, mientras que ambas poblaciones celulares (linfocitos Th1 y Th2) disminuyen su respuesta al estimular el receptor H2; esto debido a la activación de diferentes señales bioquímicas intercelulares.^{1,4, 50}

Papel de la histamina en la hipersensibilidad inmediata

Reacciones de hipersensibilidad Inmediata

Las reacciones alérgicas son el resultado de la producción de anticuerpos Ig E antígeno – específicos comunes e inocuos. Los alérgenos son pequeños antígenos que suele provocar respuestas de anticuerpos Ig E. Estos antígenos normalmente penetran en el cuerpo a dosis muy bajas y por difusión a través de las superficies de la mucosa, y por tanto desencadenan una respuesta de célula Th2.

Las células T naive alérgeno- específicas son inducidas a diferenciarse en células Th2 a causa del aumento temprano de IL-4, que se cree que deriva de una subpoblación especializada de células T. Las células Th2 alérgeno – específicas producen IL-4 e IL-13, que inducen a las células B alérgeno – específicas a producir Ig E. Esta Ig E específica, que se produce en respuesta al alérgeno, se une al receptor de alta afinidad de la inmunoglobulina E (Ig E) de los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados. La tendencia a sobreproducir Ig E está influida por factores genéticos y ambientales. Una vez que se ha producido Ig E en respuesta a un alérgeno, la reexposición a dicho alérgeno desencadena una respuesta alérgica.²⁵

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata se manifiestan de varias formas, tales como alergias cutáneas y mucosas, alergias alimentarias, asma y anafilaxia sistémica. Las manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad inmediata consisten en una reacción vascular y del músculo liso que ocurre con gran rapidez después de la exposición al alérgeno (reacción inmediata) y una reacción tardía retardada que consta principalmente de inflamación. Estas reacciones pueden deberse a la activación de mastocitos por la Ig E, si bien distintos mediadores son responsables de los diferentes componentes de las reacciones inmediata y tardía, la histamina juega un papel muy importante en las manifestaciones clínicas.

Dado que los mastocitos se encuentran en todos los tejidos conjuntivos y bajo todos los epitelios, éstas son las localizaciones más frecuentes de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Algunas reacciones alérgicas pueden ser desencadenadas por estímulos no inmunitarios, tales como el ejercicio o la exposición al frío. Es probable que estos estímulos induzcan una degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores sin exposición al antígeno ni síntesis de Ig E, éstas reacciones se conocen como no atópicas.²⁷

5.3 Histamina y anafilaxis

La anafilaxis es una complicación ocasionada por la reacción mediada por Ig E (hipersensibilidad tipo I); se distingue por síntomas característicos en diferentes órganos del cuerpo y produce afecciones sistémicas de gravedad variable, resultado de la liberación de mediadores preformados de mastocitos y basófilos. Las reacciones anafilactoides son las que producen el mismo cuadro clínico, pero no están mediadas por Ig E.²⁸

Las reacciones anafilácticas ocurren por la liberación de mediadores químicos y sustancias quimiotácticas. Estos mediadores pueden ser contenidos dentro de los gránulos de las células que intervienen en este proceso como son la histamina, la serotonina, la heparina y las citocinas; o sintetizarse de *ново* como las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor activador de plaquetas.

La reacción ocurre después de la reexposición al antígeno en individuos que han producido con anterioridad anticuerpos específicos de Ig E. Estos anticuerpos se unen al receptor de alta afinidad de Ig E (FcεRI) en la superficie de los mastocitos y basófilos, dando lugar a la degranulación celular y la síntesis de mediadores.²⁹

La histamina se considera el mediador primario de la anafilaxis, ésta activa los receptores H1 y H2 provocando vasodilatación, incremento en la permeabilidad vascular, incremento del ritmo cardíaco, incremento en la contracción cardíaca e incremento de la secreción glandular.

El aumento de la permeabilidad vascular provoca urticaria y angioedema, este signo es el más común en pacientes con cuadro clínico de anafilaxia. Otros mediadores parecen estar implicados en estas reacciones pero la histamina es el principal.

Algunos efectos cardíacos de la histamina están mediados vía receptor H2, éstos incluyen acciones cronotrópicas y inotrópicas; el receptor H1 estimula el incremento del ritmo cardíaco, y probablemente causa el espasmo en arterias coronarias.

Cuando el receptor H1 es activado aumenta la contracción del músculo liso bronquial y gastrointestinal; causando disnea, náusea, vómito y diarrea.

La activación de los receptores H1 y H2 aumentan la secreción mucosa provocando rinorrea y broncorrea.

La histamina enlazada a los receptores H1, estimula a las células endoteliales para producir óxido nítrico (potente vasodilatador), éste tiene una función reguladora de los síntomas de anafilaxia, pero incrementa la vasodilatación relacionada.

Los receptores H2 activados producen un efecto en el músculo liso de los vasos, y causa vasodilatación.

En estudios recientes muestran que el prurito tal vez pueda ser provocado por la activación de los receptores H3 localizados en el cerebro.²⁹

El conjunto de estas reacciones mediadas por la histamina y por los otros mediadores dan la característica del cuadro clínico.

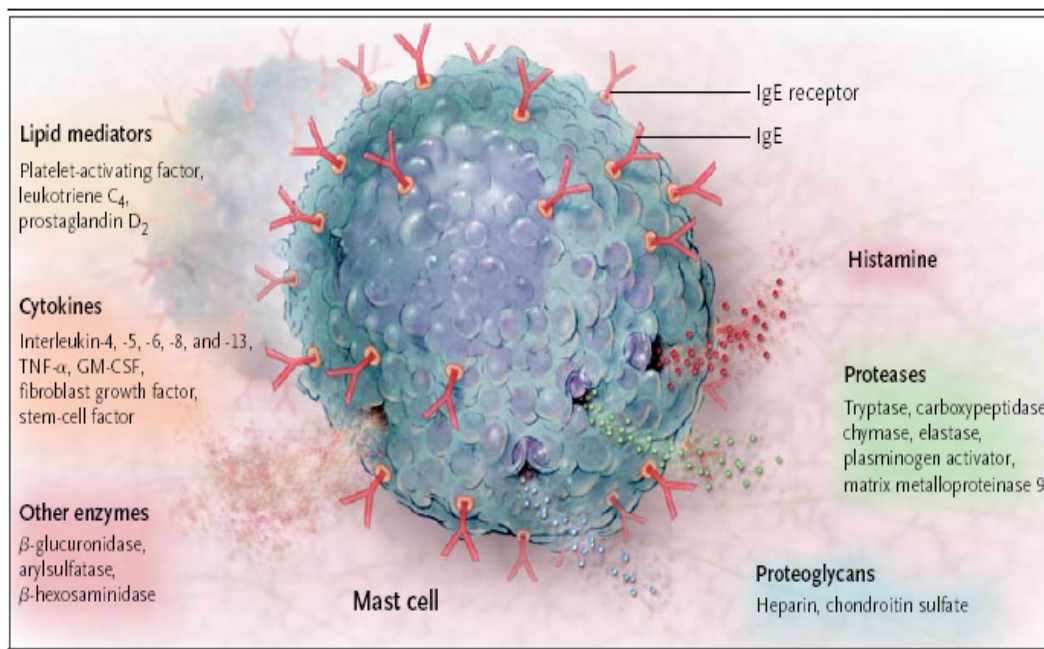


Imagen 9: **Mastocito y r**
La activación de los recep
mediadores preformados
mediadores lipídicos y cito
estimulante de colonias gr

N Engl J Med 358:1 www.njm.org

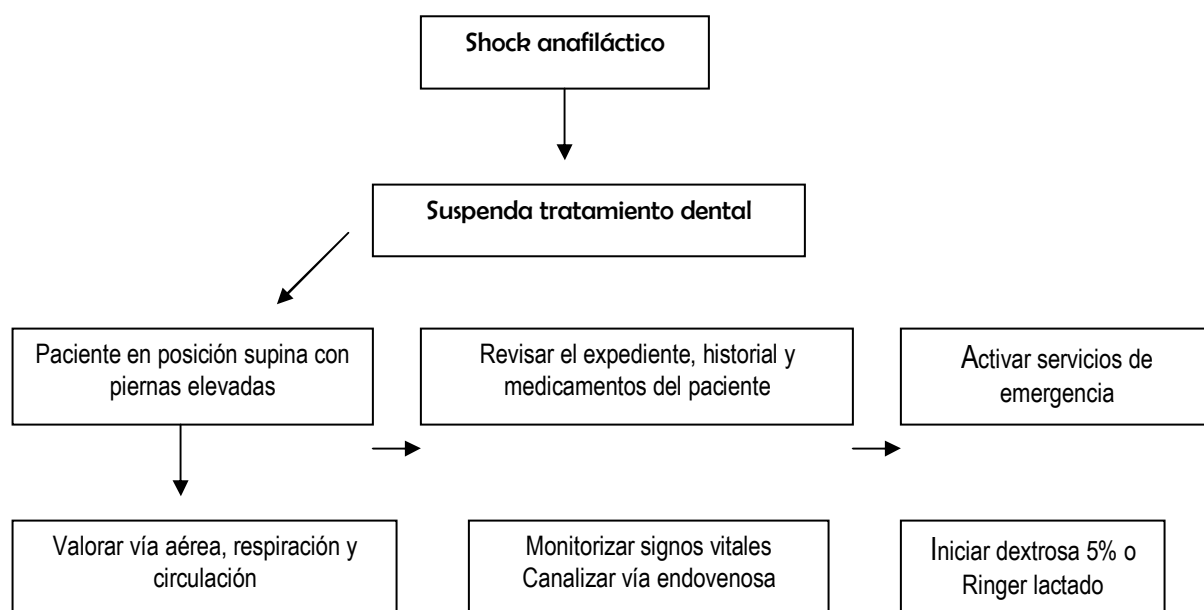
Manifestaciones Clínicas

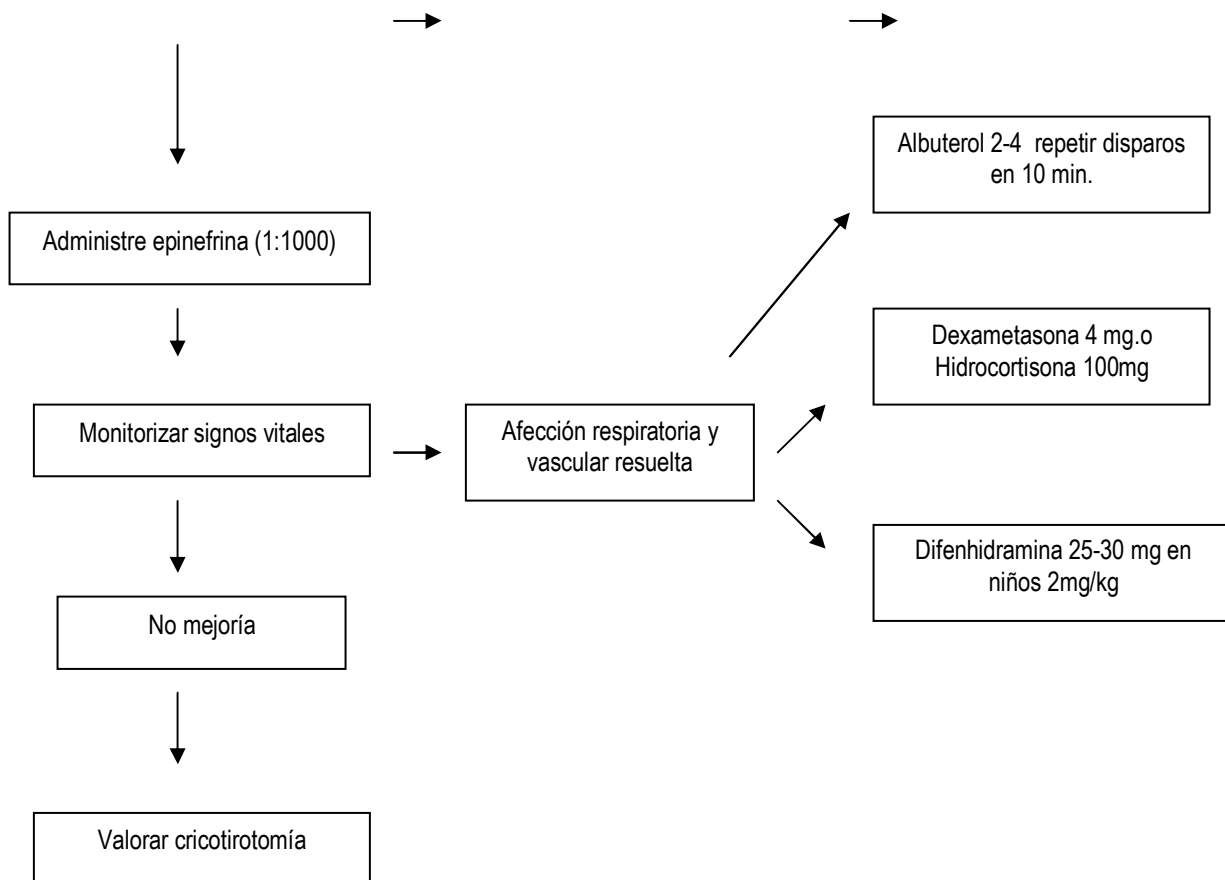
La gravedad y el tiempo de presentación de los síntomas son variables, siendo las reacciones cutáneas como urticaria y prurito las mas frecuentes, mientras que el paro cardiorrespiratorio es el mas grave. La mayoría de las reacciones ocurren dentro de los 30 a 60 minutos de la exposición al alérgeno y en menor porcentaje se presenta tardíamente luego de una hora o más. Así se describen tres patrones distintos de presentación unifásico, bifásico y persistente. En el 52% de los casos es unifásica, de inicio

rápido e intenso; la bifásica se presenta en un 20% de los casos donde hay un intervalo asintomático de una a nueve horas posterior al inicio súbito, por último corresponde al 28% de los casos en los cuales hay continuidad de los síntomas más allá de 24 horas.³⁰

Las reacciones sistémicas incluyen afección cutánea como prurito, enrojecimiento, eritema, urticaria y en casos graves angioedema de las membranas mucosas de los ojos, nariz y boca; el edema de los labios o de otras estructuras de las vías respiratorias que pueden producir trastornos de la deglución y respiración como el edema laríngeo o del epiglotis. En vías respiratorias inferiores se puede alterar aún más la respiración debido a la presencia de broncoespasmo, manifestado por opresión torácica, respiración superficial y sibilancias. Además de dichas manifestaciones, el colapso cardiovascular constituye el aspecto mas grave de la anafilaxia. El mareo, síncope, crisis convulsivas, confusión y pérdida de la conciencia pueden ocurrir por la disminución del flujo sanguíneo cerebral; a nivel gastrointestinal hay náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal. El choque anafiláctico es la entidad clínica que pone en peligro la vida.³⁰

Manejo del Shock Anafiláctico en el consultorio dental





5.4 ASMA

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria producida por una hipersensibilidad inmediata repetida y por reacciones tardías pulmonares que dan lugar a la tríada de obstrucción intermitente y reversible de la vía respiratoria, inflamación bronquial crónica con eosinófilos e hipertrofia de las células musculares lisas bronquiales con hiperreactividad a los broncoconstrictores.²⁷

La inflamación crónica observada en el asma involucra una compleja interacción de células y mediadores que conducen a la formación de lesiones histopatológicas caracterizadas por un incremento en la producción de moco, obstrucción de vías aéreas, contracción del músculo liso, edema, descamación de células epiteliales e infiltrado inflamatorio.³⁹

Al rededor de 70% de los casos de asma se deben a una hipersensibilidad inmediata mediada por Ig E. En el 30%, la enfermedad puede no asociarse a atopia y son ciertos

estímulos inmunitarios, como diversos fármacos, el frío o el ejercicio, los que lo desencadenan.²⁷

La secuencia fisiopatológica del asma alérgica se inicia con la activación de los mastocitos en respuesta al alérgeno que se une a la Ig E, así como por la reacción de los linfocitos Th2 frente a ese alérgeno. Las citocinas producidas por los mastocitos y los linfocitos T atraen a eosinófilos, basófilos y más linfocitos Th2. La hipertrofia e hiperreactividad del músculo liso se deben a mediadores y citocinas sintetizados por los leucocitos.²⁷

La histamina ha sido considerada como el mediador que causa los síntomas en las alergias. Sin embargo hay evidencia de que la histamina participa en la regulación de funciones de las células inmunes. Por ejemplo, la histamina induce el aumento de enzimas lisosomales, interleucina (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (TNF α) de los macrófagos por activación del receptor H1.

Por otro lado la histamina induce la quimiotaxis por la activación de receptor H4; también inhibe la secreción de otros mediadores por medio del receptor H2.³¹

La histamina promueve la inflamación por inducir la activación del factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B), ya que este factor activa genes los cuales dan lugar a proteínas que promueven la inflamación y maduración de las células TH, en modelos animales y en pacientes con asma.³⁹

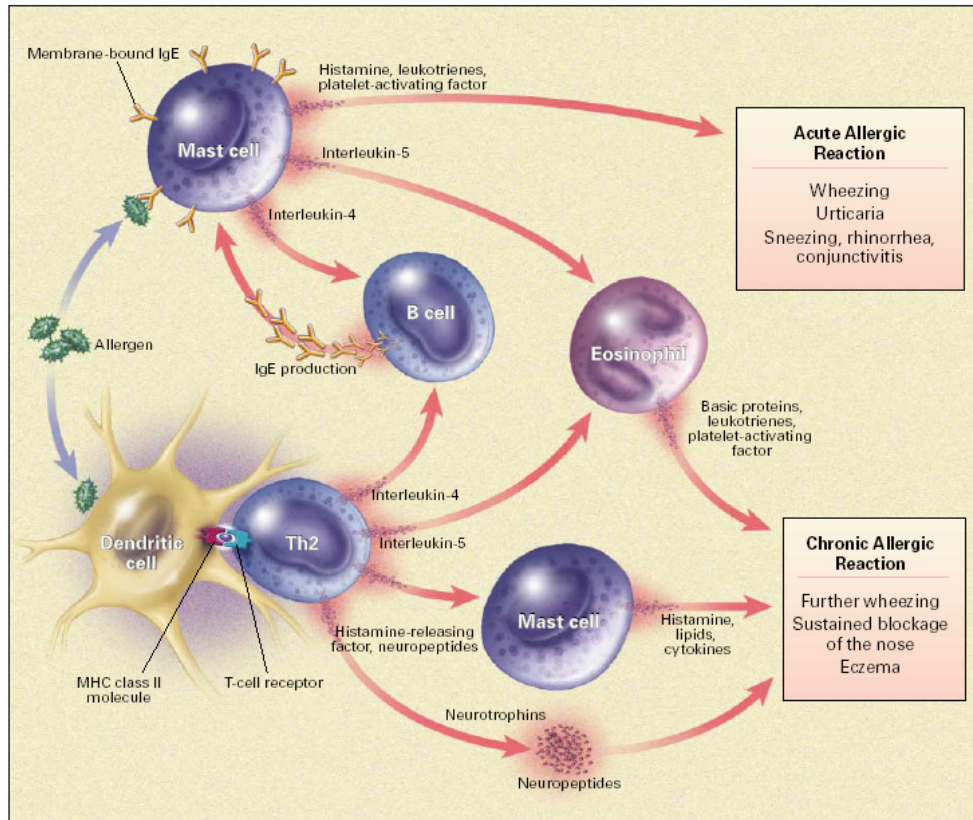


Imagen 10: **Desarrollo de la respuesta alérgica.**
 N Engl J Med 358;1 www.nejm.org january 3, 2008

Rinitis alérgica

La rinitis alérgica es de las enfermedades alérgicas mas frecuentes y se debe a una reacción de hipersensibilidad inmediata en las vías respiratorias superiores ante alergenos habituales.²⁷

La histamina juega un papel importante en la patofisiología de la rinitis alérgica, sobre todo en la reacción temprana. La activación de los receptores H1 causa estornudos,

comezón en la nariz, paladar y garganta, a través de estimulación nerviosa. También contribuye con la rinorrea a través de un estímulo parasimpático que aumenta las secreciones glandulares, se presenta una congestión causada por la vasodilatación y el aumento en la permeabilidad postcapilar y la extravasación de fluido. La histamina juega un papel importante en la reacción alérgica tardía, puesto que participa en el reclutamiento, adherencia y activación de células epiteliales, eosinófilos, basófilos, mastocitos, linfocitos T y células de Langerhans, además regula la expresión y movilización de moléculas de adhesión celular.¹⁸

Reacciones alérgicas cutáneas

Las reacciones cutáneas se manifiestan como urticaria y eccema o dermatitis atópica. La urticaria, que en esencia es una reacción de habones y eritema aguda inducida por mediadores de los mastocitos, en gran medida depende de la histamina. Las reacciones cutáneas aparecen en respuesta a un contacto directo con el alérgeno o cuando este penetra en la circulación a través de aparato digestivo o por inyección.

El eccema crónico se debe a una reacción tardía cutánea, de la piel frente a un antígeno, en esta mediada por citocinas como factor de necrosis tumoral y IL-4, secretadas por linfocitos Th2.^{25, 27}

La penetración del alérgeno causa una reacción alérgica localizada; la activación local de los mastocitos en la piel lleva inmediatamente un aumento local de permeabilidad vascular, que a su vez provoca extravasación de fluido e hinchazón. La activación de los mastocitos también estimula la liberación de sustancias químicas de las terminaciones nerviosas locales por un reflejo de axones nerviosos, lo que causa vasodilatación de los vasos sanguíneos cutáneos circundantes y esto, a su vez, conlleva un enrojecimiento de la piel que los rodea.

5.5 HISTAMINA EN LA REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

Una de las funciones principales del estómago es producir ácido clorhídrico, que juega un papel importante en la digestión de proteínas, la absorción férrica particularmente destruyendo microorganismos.³²

La secreción del ácido se produce por las células parietales en la mucosa oxíntica, regulada por una serie de interacciones nerviosas, endocrinas y parácrinas, tanto positivas como negativas.

En la porción basal de la membrana de las células parietales se encuentran receptores de 3 sustancias que intervienen en la regulación de la secreción de ácido clorhídrico, receptor M3 para acetilcolina, receptores H2 para la histamina, y receptores CCK-2 receptor de la gastrina.^{15, 45}

Los principales componentes en la secreción de ácido clorhídrico son: gastrina producida por las células G, la histamina secretada por las células parecidas a las enterocromafines (ECL), y acetilcolina de las neuronas colinérgicas posganglionares.³²

La secreción de histamina por las células parecidas a las enterocromafines (ECL), localizadas en la porción más basal de las células parietales está regulada primordialmente por la gastrina, sin embargo el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) también puede inducirla. La gastrina viaja mediante la circulación hasta la mucosa fúndica donde actúa sobre las ECL a nivel de un receptor de péptidos del subtipo CCK-B, para iniciar la liberación de histamina.³²

Los lipopolisacáridos de la pared bacteriana del *Helicobacter pylori*, también son capaces de estimular la síntesis de histidina descarboxilasa, enzima que descarboxila la L-histidina y forma histamina, y así estimula la secreción de las células parecidas a las enterocromafines.¹⁶

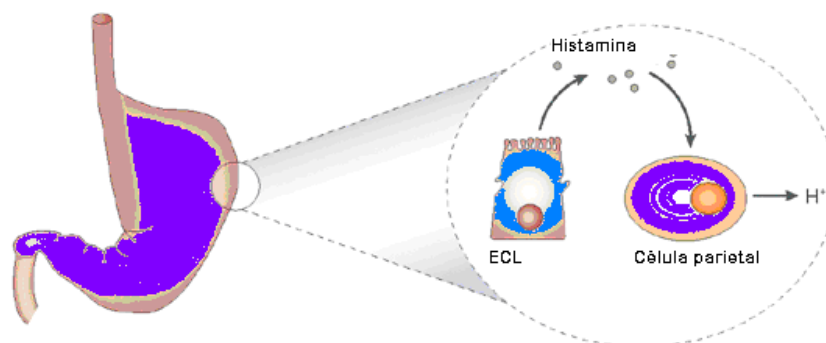
La histamina no nada mas es liberada por las células parecidas a las enterocromafines, sino en menor proporción por los mastocitos y las terminaciones nerviosas del plexo submucoso.

Su función principal es la de estimular la secreción gástrica, actuando sobre las células parietales de la mucosa oxíntica través de la unión a los receptores H₂.¹²

Los receptores H₂, aumentan el AMP cíclico intracelular a través de la proteína G_s, mientras que los receptores muscarínicos y los receptores de gastrina ejercen sus efectos aumentando el Ca²⁺ libre intracelular. Los cambios intracelulares interactúan de manera que la activación de un tipo de receptor potencia la respuesta de otro a la estimulación.

Con respecto a la inhibición de la secreción del ácido clorhídrico, la somatostatina es considerada como la sustancia que cumple con esta función.

La somatostatina inhibe la secreción ácida, bloqueando la liberación de gastrina a partir de las células G e inhibiendo el efecto estimulante que ésta produce sobre las células parecidas a las enterocromafines para producir histamina.^{16, 32}



Localización de las células ECL y Células parietales; Célula parietal receptores que actúan en la secreción del HCl

Imagen 11: www.nature.com/.../v7/n1/images/nrd2465-f5.jpg

5.6 HISTAMINA Y SÍNDROME CARCINOIDE

Los tumores carcinoides son tumores neuroendocrinos derivados de las células neuroendocrinas, localizadas entre las células de la mucosa del tracto gastrointestinal. Son de variable comportamiento clínico y se caracterizan por la producción de hormonas o derivados peptídicos, los cuales pueden generar sintomatología.³³

Una de las clasificaciones propuestas divide a los carcinomas gastrointestinales en 4 tipos; El tipo I está asociado con gastritis crónica, el tipo II está asociada con el síndrome de Zollinger-Ellison / múltiples neoplasias endocrinas, los tumores carcinoides de tipo III se asocian a una sobreproducción de histamina y el tipo IV son un grupo heterogéneo de tumores incluyendo carcinomas de pronósticos reservado.³⁴

Algunos tumores carcinoides gástricos se derivan de las células parecidas a las enterocromáfines; Ubicadas en el fondo de la mucosa gástrica. Estas células juegan un papel importante en la regulación de la secreción ácida; respondiendo a la gastrina (liberada por las células G) mediante la secreción de histamina; la cual tiene un potente efecto secretorio sobre la célula parietal.²⁸

Los tumores carcinoides contienen gránulos con diferentes sustancias como serotonina, histamina, prostaglandinas, bradicinina, sustancia P, gastrina, corticotropina, entre otros. Algunos tumores carcinoides están asociados a desarrollar el síndrome carcinoide.³⁴

Algunos autores sugieren la aparición de signos y síntomas por la presencia de uno u otro mediador; sin embargo la secreción en conjunto de los diferentes mediadores sugieren ser los responsables de la sintomatología.

El síndrome carcinoide se caracteriza por una importante triada de signos (rubefacción cutánea, diarrea y valvulopatía). Entre las manifestaciones asociadas a la liberación de histamina y bradicininas por el tumor están: prurito, edema facial, cefalea y broncoconstricción. Otros síntomas, aunque infrecuentes, incluyen vómitos, sangrado digestivo alto u obstrucción intestinal.²⁸ Estas síntomas suelen precipitarse con la ingesta de quesos, chocolates o alcohol (vino tinto).⁴³

En el síndrome carcinoide las manifestaciones cutáneas son causadas por distintos mediadores secretados por las células tumorales, uno de ellos es la histamina, el signo mas frecuente es el enrojecimiento en la piel, este puede variar de rosa - anaranjado a rojo brillante, y azul- violáceo con zonas blanquecinas. La distribución normalmente es limitada a la cara y cuello, y la parte superior del tronco, y se acompaña con calor moderado. Ocasionalmente el enrojecimiento puede ser en todo el cuerpo en casos severos.³⁵

En conjunto con el enrojecimiento también pueden desarrollarse telangiectasias en nariz, mejillas y frente.³⁵

El enrojecimiento en el síndrome carcinoide está acompañado por otros síntomas como diarrea, respiraciones cortas o jadeo. También puede estar acompañado por edema periorbital, y síncope en casos severos.

Para disminuir la sintomatología dada por la histamina, puede ser disminuida por antagonistas de los receptores de H1 y H2.³⁵

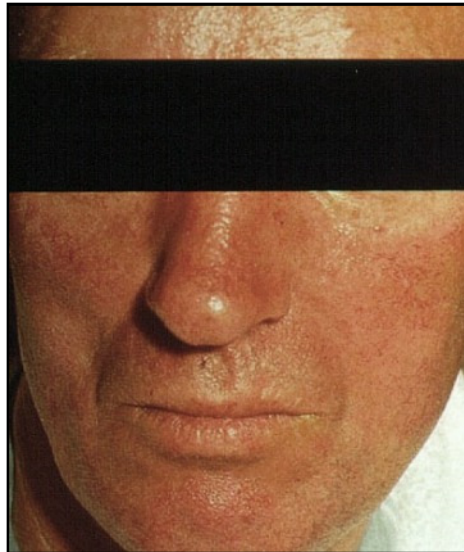


Imagen 12: Manifestaciones cutáneas del síndrome carcinoide

<http://www.pathology.pitt.edu/lectures/gi/s-int-b/19.jpg>

5.7 Funciones de la histamina en el sistema nervioso central

En el encéfalo hay 4 sistemas monoaminérgicos, que tienen en común la presencia de sus cuerpos celulares en relativamente pocas localizaciones, con múltiples axones ramificados que se proyectan a casi todas las partes del sistema nervioso. Éstos son los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, adrenérgico e histaminérgico.

Las neuronas histaminérgicas, localizadas en el hipotálamo, envían proyecciones a diferentes áreas del sistema nervioso central donde modulan a nivel presináptico y postsináptico. Las funciones que regula la histamina en el sistema nervioso central las ejerce a través de sus diferentes receptores (H1, H2, H3).

En cuanto a la localización celular de los receptores el receptor H1 y el H2 son postsinápticos, en tanto que los receptores H3 son presinápticos, y se encuentran en las

terminaciones nerviosas tanto de las propias células histaminérgicas como de neuronas que liberan otros neurotransmisores.^{12,13}

Los receptores H1 tienen localización postsináptica y se encuentran en grandes cantidades en hipotálamo y en otras regiones del sistema límbico.

Los receptores H2 también tienen localización postsináptica y se localizan principalmente en el hipocampo, amígdala y ganglios basales.

Los receptores H3 tienen localización presináptica y se localizan en los ganglios basales.¹³

El sistema histaminérgico está en estrecha relación con el sistema límbico, así que la histamina está involucrada en algunas funciones de este sistema.

Sistema Histaminérgico

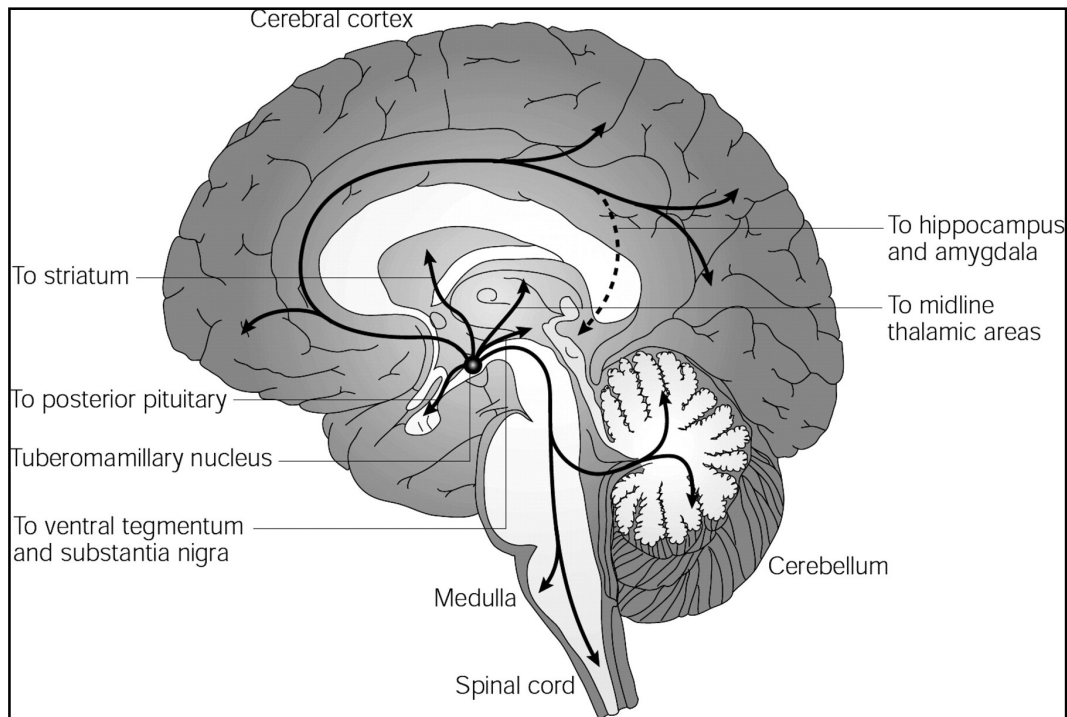


Imagen 13: Sistema histaminérgico.

[Physiol Rev.](#) 2008 Jul;88(3):1183-241.

Las principales funciones de la histamina en el sistema nervioso central se describen enseguida:

1. Vigilia y sueño.

Por medio de la activación de los receptores H1 de la histamina se produce un incremento del estado de alerta y de la reactividad. La aplicación local de histamina en el hipotálamo produce también aumento del estado de alerta. De manera semejante la administración sistémica de algunos antagonistas H1 que cruzan la barrera hematoencefálica produce sedación, atribuible al bloqueo de receptores H1 localizados en el SNC.^{12, 36,42}

2. Regulación de la circulación cerebral.¹²

En vasos sanguíneos de pequeño calibre aislados de tejidos cerebrales es posible detectar histamina y receptores de los tipos H1 y H2. La activación de receptores H2 produce vasodilatación en tanto que la estimulación de receptores H1 ocasiona vasoconstricción.

3. Termorregulación.

Se ha postulado que la histamina regula la temperatura corporal mediante dos acciones diferentes: disminuyendo el punto de ajuste del termostato cerebral a través de receptores H1 localizados en el centro regulador hipotálmico y regulando la pérdida periférica de calor al activar receptores H2 presentes en otras áreas cerebrales, tales como el centro vasomotor del tallo cerebral.^{12, 13, 36}

4. Vómito y mareo.

La administración de dosis altas de histamina induce vomito a través de la activación de receptores H1 y H2. Por otra parte, la aparición de mareo puede ser evitada mediante la administración de antagonistas del receptor H1.^{12, 36}

5. Nocicepción.

La administración intraventricular de histamina disminuye la sensibilidad al dolor en varias pruebas de algesia realizada en ratas, probablemente a través de la activación de receptores H2.^{12, 36}

6. Otras funciones.

Se han reportado diferentes funciones de la histamina tales como:

- Estimulación de secreción hormonal
- Ingesta de alimentos y de agua
- Ansiedad
- Cognición
- Aprendizaje y memoria
- Conducta sexual, de defensa y agresión

La histamina está también involucrada en diferentes patologías como:

Esquizofrenia: Se ha reportado que en pacientes con esquizofrenia los niveles de histamina son menores a los de un paciente sano.^{37, 51}

Enfermedad de Alzheimer: En esta enfermedad neurodegenerativa, que afecta de manera primaria las neuronas de la corteza cerebral, pero también llega a afectar a algunas neuronas histaminérgicas.¹¹ Se han encontrado resultados contradictorios, así se han encontrado pacientes con aumento en los niveles de histamina y también pacientes con disminución en ésta.³⁷

6. Conclusiones

1. La histamina es una sustancia que se encuentra en varios tejidos del cuerpo y es sintetizada por células como mastocitos, neuronas histaminérgicas, células parecidas a las enterocromáfines, entre otras.
2. La histamina regula sus funciones a partir de la activación de los diferentes receptores afines a ella que se encuentran en los diferentes tejidos.
3. Las funciones que la histamina regula están asociadas a sistema inmunológico, sistema gastrointestinal y sistema nervioso central.
4. Hasta el momento se conocen cuatro tipos de receptores que regulan la función de la histamina el receptor H1, H2, H3 y H4, la activación de cada uno de ellos desencadena una actividad biológica específica, estimulando, o regulando diferentes funciones.
5. Las funciones establecidas de la histamina son como mediador de sistema inmune, secretagogo en la secreción del ácido clorhídrico en el estómago, y como neurotransmisor
6. La histamina es el principal mediador involucrado en el shock anafiláctico y mediante la activación los receptores H1 y H2 principalmente desarrollan el cuadro clínico característico.
7. La relación del sistema histaminérgico con las estructuras del sistema límbico denotan que la histamina regule procesos en los que el sistema límbico esté implicado.
8. En la actualidad se siguen investigando los efectos de la histamina y algunos antagonistas sobre los diferentes sistemas. En los últimos años se está investigando la posible terapéutica de los antagonistas del receptor H3 en los trastornos como el déficit de atención, esquizofrenia, Alzheimer, etc.

1. Jutel M, MD, PhD, Blaser K. PhD, Akdis C. A., MD, PhD. ***Histamine receptors in immune regulation and allergen-specific immunotherapy.*** Immunol Allergy Clin N Am. 2006; 26: 245-259.
2. Montes M J, Flores F J, Alfonso B E. ***Histamina, receptores y antagonistas.*** Revista Médica del Hospital General de México: 2005 68(3):104-109.
3. MacGlashan D Jr, MD, PhD. ***Histamine: A mediator of inflammation.*** J Allergy Clin Immunol. 2003; 112: s53-s59.
4. Dy M., Schneider E. ***Histamine-cytokine connection in immunity and hematopoiesis.*** Cytokine & Growth Factor. 2004; 15: 393-410.
5. Jutel M, Watanabe T, Akdis Mübeccel, Blaser K, Akdis CA. ***Immune regulation by histamine Opinion.*** Current Opinion in Immunology 2002; 14: 735-740.
6. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores-Guzmán P, Chávez-González A. ***Hematopoiesis.*** Cancerología. 2007; 2: 95-107.
7. Hoffman R, Benz E, et. al. ***Hematology: Basic Principles and Practice.*** 5th ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2008 Capítulo 26.
8. Sans-Sabrafen J, Besses-Raebel C, Vives-Corrons JL. ***Hematología Clínica.*** 4^{ta} ed. España: Harcourt Brace-Elsevier 2001. Pp 1-35.
9. Prussin C, MD, Metcalfe DD, MD. ***Ig E, mast cells, basophils, and eosinophils.*** J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: s450-s456.
10. Adkinson. ***Middleton's Allergy: Principles and Practice*** 7th ed. Ed. Mosby 2008; Pp 311-325.
11. Falcone FH, Haas H, Gibbs BF. ***The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses.*** Blood 2000; 96: 4028-4038.
12. Arias-Montaña JA, Guerrero-Serna MG. ***Neuromodulación: una nueva función para la histamina.*** Rev Biomed 1995; 6: 222-236.
13. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. ***The physiology of brain histamine.*** Progress in Neurobiology 2001; 63: 637-672.
14. Modlin IM, MD., Ph.D, Nangia AK, MD. ***The Pathobiology of the Human Enterochromaffin-Like Cell.*** The Yale Journal of Biology and Medicine 1992; 65: 775-792.
15. Alaminos G M P. ***Distribución topográfica de las células neuroendocrinas del estomago en pacientes con ulcus péptico.*** Granada España: Universidad de Granada Junio 2005; consultado 12 de septiembre de 2009. Disponible en <http://hera.ugr.es/tesisugr/15475621.pdf>
16. Prinz C, Zanner R, Gerhard M, Mahr S, Neumayer N, Höhne-Zell B, Gratzl M. ***The mechanism of histamine secretion from gastric enterochromaffin-like cells.*** Am J Physiol Cell Physiol 1999; 277: 845-855.
17. Florez J, Armijo JA. ***Farmacología humana.*** 3^a ed. Barcelona: Masson, S. A. 1997. Pp 305-325.
18. Hardmam G, Limbird L, Goodman A, ***Las bases farmacológicas de la terapéutica.*** 10^a ed. Vol I. México 2003, Pp. 655-668
19. Schneider E, Rolli-Derkinderen M, Arock M, Dy M. ***Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis.*** Trends in

- Immunology 2002; 23: 255-263.
20. Tresguerres JAF, Ariznavarreta C, Cachafeiro V, Cardinali D, Escrich EE, Gil-Loyzaga P, Lahera JV, Mora TF, Romano PM, Tamargo MJ. **Fisiología Humana** 3ª ed. España: McGraw-Hill Interamericana 2005.
 21. Akdis CA, Estelle F, Simons R. **Histamine receptors are hot in immunopharmacology.** European Journal of Pharmacology 2006; 533: 69-76.
 22. Esbenshade TA, Browman KE, Bitner RS, Strakhova M, Cowart MD, Brioni JD. **The histamine H₁ receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders.** British Journal of Pharmacology 2008; 154: 1166-1181.
 23. Habif. **Clinical Dermatology**, 4th ed. Mosby
 24. Jáuregui PI. **Antihistamínicos H₁: revisión.** Alergol Inmunol Clin 1999; 14: 300-312.
 25. Janeway A C, Travers P, Walport M. **Inmunobiología el sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad.** 2ª ed. Barcelona 2003; Masson.
 26. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. **Hematología General** 6ª ed. MacGraw-Hill 2001; Pp 67-75.
 27. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. **Inmunología Celular y Molecular.** 6ª ed. Barcelona 2008.
 28. Mendoza M MJE, Rosas V MA, Guillén E JE, Moncada A AM, Del Río Navarro BE, Sienra M JIL. **Anafilaxia y choque anafiláctico.** Revista Alergia México 2007; 54 (2): 34-40.
 29. Ogawa Y, MD, Grant AJ, MD. **Mediators of Anaphylaxis.** Immunol Allergy Clin N Am 2007; 27: 249-260.
 30. Del Río-Navarro B, Sienra-Monge JIL, Gazca-Aguilar A. **Anafilaxia.** Bol Med Hosp Infant Mex 1999; 56: 281-290.
 31. Marone G, Triggiani M, De Paulis A. **Mast cells and basophils: friends as well as foes in bronchial asthma?** Trends in Immunology 2005; 26: 25-31.
 32. Cui G, Waldum HL. **Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion.** World J Gastroenterol 2007; 13: 493-496.
 33. Núñez DK, Moreira VC, Sánchez CA, Zamora ZD. **Tumor carcinoide gástrico: a propósito de un caso.** Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica 2006; LXIII (574): 47-49.
 34. Kölby L, Wängberg B, Ahlman H, Jansson S, Forssell-Aronsson E, Erickson DJ, Nilsson O. **Gastric Carcinoid with Histamine Production, Histamine Transporter and Expression of Somatostatin Receptors.** Digestion 1998; 59: 160-166.
 35. El Tal KA, MD, Tannous Z, MD. **Cutaneous Vascular Disorders Associated with Internal Malignancy.** Dermatol clin 2008; 26: 45-57.
 36. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. **Histamine in the Nervous System.** Physiol Rev 2008; 88: 1183-1241.
 37. Fernandez L, Cacabelos R. **Histamine function in brain disorders.** Behavioural Brain Research 124 (2001) 213-233
 38. Ganong F W. **Fisiología médica.** 17ª ed. México 1996. Manual Moderno.
 39. Martínez R I, Aviles S A, Nava R H, et al. **Alteraciones de la actividad**

- inflamatoria regulada por Th1 y Th2 en asma.** Rev Inst Nal Enf Resp Mex 19 (2)abril-junio 2006 Pp: 136-142
40. Valero S. **Introduction.** J investig Allergol Clin Immunol 2006. Vol. 16, sup 1: 1-2
 41. Alvarez E. **The rol of histamine on cognition.** Behavioural Brain Research 199 (2009) 183-189
 42. Blanco C, Shiromani P. **Usando neurotoxinas para entender el circuito cerebral que regula el ciclo sueño-vigilia.** Rev Med. De la universidad Veracruzana 2008;sup 2, (8)1,24-36
 43. Robertosn C, Geiger W, Davis Nancy. **Carcinid Tumors.** American Familu Physician 2006; 71: 429-434
 44. Serra E. **El mastocito.** Medicina Cutánea IberoLatinoAmericana; 1994;22:159-164
 45. Feldman. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8ª ed. 2006 Saunders, Elsevier; cap.47
 46. Estelle F, Simons R. **Advances in H1- Antihistamines.** New Engl J Med 2004; 351: 2203-2217.
 47. Cruz S, Gutierrez G. **"EFECTO DE LA HISTAMINA SOBRE LA EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL EN FIBROBLASTOS GINGIVALES HUMANOS"**. División Estudios de Posgrado y de Investigación, Facultad de Odontología UNAM. Disponible en: http://www.smb.org.mx/XXVIICONGRESO/Text/AREA-1/CARTELES/1_26.pdf
 48. Shoji N, Yoshida A, Yu Z. **Lipopolysaccharide stimulates histamine- forming enzyme (histidine decarboxilase) activity in murine dental pulp and gingiva.** Archives of Oral Biology 2006; 51: 856-860
 49. Rahmani H, Ingam C. **Histamine controls food intake in sheep via H1 receptors.** Small Ruminant Research 2007; 70: 110-115
 50. Jutel M, Blaser K, Akdis C. **Histamine in chronic allergic responses.** J Invest, Allergol Clin Immunol 2005; 15(1):1-8
 51. Sander K, Kottke T. **Histamine H3 Receptor Antagonists Go to Clinics.** Biol. Pharm. Bull. 2008; 31(12) 2163-2181
 52. Prinz C, Zanner R, Gratzl M. **PHYSIOLOGY OF GASTRIC ENTEROCHROMAFFIN-LIKE CELLS.** [Annu Rev Physiol.](#) 2003;65:371-82.
 53. Imagen 1: **Molécula Histamina**
<http://www.youtube.com/watch?v=NB7YfAvez3o>
 54. Imagen 2: **Célula dendrítica presentadora de antígenos**
Ilustración <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/hematolo>.
 55. Imagen 3: **Mastocito y basófilo**
<http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/hemato...>
 56. Imagen 4: **Basófilo**
<http://www.wadsworth.org/.../microscope/basophil.htm>
 57. Imagen 5: **Linfocitos**
<http://www.camdsglossary.co.uk/glossary/ijkl>

- 58. Imagen 6: **Receptor activación y cascada de señalización**
<http://www.kalipedia.com/ecologia/tema/funcionamient>
- 59. Imagen 7: **Receptor Acoplado a proteína G**
<http://www.youtube.com/watch?v=NB7YfAvez3o>
- 60. Imagen 8: **Proceso Inflamatorio**
www.uic.edu/.../bios100/lecturesf04am/lect23.htm
- 61. Imagen 9: **Mastocito y mediadores de la Anafilaxia**
[http:// www.njm.org](http://www.njm.org)
- 62. Imagen 10: **Desarrollo de la respuesta alérgica.**
<http://www.nejm.org>
- 63. Imagen 11: <http://www.nature.com/.../v7/n1/images/nrd2465-f5.jpg>
- 64. Imagen 12: **Manifestaciones cutáneas del síndrome carcinoide**
<http://www.pathology.pitt.edu/lectures/gi/s-int-b/19.jpg>
- 65. Imagen 13: **Sistema histaminérgico.** [Physiol Rev.](#) 2008 Jul;88(3):1183-241.