



243
24
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

PARTICIPACION DE LOS MEDIADORES QUIMICOS DE LA CELULA CEBADA, EN LA HIPERREACTIVIDAD PRODUCIDA POR EL BLOQUEO ADRENERGICO BETA, EN EL PARENQUIMA PULMONAR DE COBAYOS ASMATICOS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
BEATRIZ VANDA CANTON

ASESORES:

M. V. Z. M. EN C. LUIS M. MONTAÑO RAMIREZ
DR. MARIO HUMBERTO VARGAS BECERRA

MEXICO, D. F.

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

1990



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 está 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.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN	
INTRODUCCION	1
Histamina	5
Derivados del ácido araquidónico.....	6
Prostaglandinas	7
Leucotrienos	8
Factor activador de plaquetas	9
OBJETIVO	10
MATERIAL Y METODOS	11
Procedimiento de inmunización	11
Tejidos aislados	11
Fármacos	14
ANALISIS ESTADISTICO	15
RESULTADOS	15
Grupo Experimental "A"	15
Grupo Experimental "B"	16
Grupo Experimental "C"	17
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	24
LITERATURA CITADA	25
CUADROS	37
FIGURAS	39

PARTICIPACION DE LOS MEDIADORES QUIMICOS DE LA CELULA CEBADA, EN LA HIPERREACTIVIDAD PRUDUCIDA POR EL BLOQUEO ADRENERGICO BETA, EN EL PARENQUIMA PULMONAR DE COBAYOS ASMATICOS.

Vanda Cantón, Beatriz

Asesores: MVZ Luis M. Montaña Ramírez
Dr. Mario H. Vargas Becerra

RESUMEN

La hiperreactividad de las vías aéreas se presenta en entidades patológicas tales como la polenosis alérgica, el huélfago equino y el asma bronquial. Se ha observado que en estos pacientes, el uso de fármacos antagonistas adrenérgicos β como el propranolol, induce hiperreactividad de las vías aéreas, pero su mecanismo de acción todavía no se conoce con precisión. Inicialmente se propuso que este efecto se debía al bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 del músculo liso bronquial, sin embargo, se han sugerido otros mecanismos, tales como aumento en la actividad parasimpática o liberación de mediadores químicos de la célula cebada. Para investigar esta última posibilidad, se realizaron los siguientes experimentos *in vitro* en un modelo de asma alérgica. Cobayos machos fueron inmunizados mediante inhalación de ovoalbúmina (OA) y Bordetella pertussis, seguida una semana después por nebulizaciones diarias de OA por dos semanas. Durante la siguiente semana se prepararon tiras de parénquima pulmonar de $3 \times 3 \times 20$ mm que se incubaron en cámaras de tejidos aislados con 10 ml de solución de Krebs a 37°C , burbujeada con O_2 al 95% y CO_2 al 5%. Los tejidos se dejaron en reposo durante 75 minutos, a una tensión basal de 300 mg. Se construyeron curvas acumulativas concentración-respuesta a la OA (0.01 a 100 $\mu\text{g/ml}$) registrándose la tensión isométrica. De cada preparación se obtuvo solamente una curva. La aplicación de concentraciones crecientes de OA al parénquima pulmonar provocó la contracción del tejido. La incubación previa con propranolol (10 $\mu\text{g/ml}$) produjo un incremento significativo ($p < 0.05$) en la respuesta al reto antigénico. La adición de 1×10^{-6} M y de 3.2×10^{-5} M de indometacina o de 1×10^{-4} M de fenidona a los tejidos aislados preincubados con propranolol, no disminuyó la hiperreactividad inducida por éste último, y en el caso de la indometacina incrementó su efecto potenciador significativamente ($p < 0.02$). Por el contrario, la administración de 1×10^{-6} M de pirilamina (antagonista H_1) disminuyó el efecto del propranolol significativamente ($p < 0.05$). Estos resultados sugieren que las prostaglandinas y leucotrienos no están involucrados en la hiperreactividad inducida por el propranolol y que probablemente este antagonista adrenérgico favorece la liberación de histamina de las células cebadas.

INTRODUCCION

El asma bronquial es más que una enfermedad específica, un amplio síndrome clínico que se caracteriza por un estrechamiento reversible de las vías aéreas ante diversos estímulos² los cuales pueden ser inmunológicos, causados por alérgenos inhalados como son el ácaro del polvo casero (Dermatophagoides pteronyssinus), el polen, el heno⁴, las esporas de Aspergillus fumigatus²² etc., o bien por estímulos no inmunológicos como el ejercicio,⁵⁴ la inhalación de aire frío⁶⁶ o de agentes irritantes como son el ozono, el dióxido de azufre y óxido nitroso,⁷⁶ así como por la administración de algunos fármacos como la aspirina o la indometacina, y por la presencia de infecciones respiratorias virales⁵⁵ causadas principalmente por rinovirus, virus respiratorio sincitial, virus de la influenza y virus parainfluenza-3. 21, 59

En Medicina Veterinaria se observa un fenómeno similar al asma de los humanos y que ocurre en los perros como un síndrome denominado "polenosis alérgica"⁷⁷ que se caracteriza por tos, disnea y descargas de moco espeso, suele presentarse en forma estacional y es desencadenado por hipersensibilidad al pasto, árboles, polvo casero y al Ascaris suum.⁷⁵ En los equinos se presenta comúnmente una enfermedad conocida como huélfago o "asma equina"^{48,95} la cual es muy semejante desde el punto de vista clínico, fisiológico, patológico e inmunológico al asma ocupacional en el humano.^{23,88,95} El huélfago se caracteriza por una obstrucción recurrente de las vías aéreas acompañada de hiperreactividad bronquial⁸⁸ que en la mayoría de los casos sucede como una respuesta alérgica a la inhalación o exposición del animal al heno o a ciertos forrajes polvosos o enmohecidos,^{23,48,89,95} lo que desencadena en el equino ataques o crisis que pueden durar horas o días o incluso persistir por semanas o meses, dejándolo inutilizado para realizar su trabajo.⁴⁸ Esta condición suele desaparecer cuando el animal es trasladado a otro ambiente o es llevado a otra caballeriza, o bien cuando se le cambia la dieta.⁹⁵ La característica más sobresaliente del asma bronquial en los animales así como en el humano es la hiperreactividad de las vías aéreas, la cual se caracteriza por la presencia de una respuesta broncoconstrictora exagerada^{10,31} ante una gran variedad de estímulos tanto específicos (alergenos)

como inespecíficos (histamina, metacolina, aire frío, ejercicio^{10,76}).

A finales de los años 60 se propuso que la hiperreactividad de las vías aéreas podía ser explicada por un defecto en la función de los receptores adrenérgicos β_2 responsables de la relajación del músculo liso traqueobronquial.^{49,79,93} Existen diversos factores que pueden provocar la disfunción de los receptores adrenérgicos, como lo son las infecciones virales¹³ o por Haemophilus spp.,⁸⁴ la producción de autoanticuerpos contra receptores adrenérgicos β_2 ⁹⁹ o el aumento en la actividad de la fosfolipasa A_2 en procesos inflamatorios.¹

Se conoce que en pacientes asmáticos la administración de antagonistas adrenérgicos β , tales como el propranolol, favorece la aparición y aumenta la intensidad del broncospasmo, pero no así en sujetos normales.^{49,56,57} Inicialmente se propuso que este efecto del propranolol era debido exclusivamente al bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 ⁹³ y a un aumento de la actividad del sistema nervioso parasimpático⁷⁰ y adrenérgico α .^{30,50} Sin embargo otros investigadores encontraron que este mecanismo potenciador del propranolol no era tan simple, ya que la administración de hexametonio (bloqueador ganglionar) a perros sensibilizados,³³ así como la de atropina (antagonista colinérgico) o zolertina (antagonista de los

receptores adrenérgicos α)^{62,81} a cobayos asmáticos no antagonizaba este efecto potenciador, descartando la participación de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático en estas especies.^{33,61} Sin embargo, en cerca del 80% de los humanos asmáticos la atropina bloquea el broncospasmo inducido por el propranolol, sugiriendo que en el humano el sistema nervioso parasimpático juega un papel importante en la hiperreactividad inducida por el uso de bloqueadores adrenérgicos β .⁶⁹

Por otro lado, nosotros comprobamos que dicha hiperreactividad inducida por el propranolol se presenta también en condiciones in vitro, pero ocurre solamente en las vías aéreas terminales de cobayos sensibilizados y no así en la tráquea de los mismos,⁹⁸ a pesar de que ésta última posee abundante inervación simpática funcional a diferencia del parénquima pulmonar, en donde esta inervación es muy escasa,^{24,67} de lo que concluimos que el bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 del músculo liso no es el único mecanismo responsable de la hiperreactividad de las vías aéreas inducida por el propranolol.⁹⁸ Otros hallazgos experimentales en humanos, así como en perros y cobayos tanto normales como sensibilizados a algún antígeno^{33,51,61,96} atribuyen esta hiperreactividad inducida por el propranolol a un aumento en la liberación de mediadores químicos por parte de la célula cebada, como son la

histamina, prostaglandinas (PGD_2 y $PGF_{2\alpha}$), leucotrienos (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 y LTE_4)⁶⁹ o factor activador de plaquetas (FAP).

Se describirán a continuación los principales mediadores químicos liberados por la célula cebada, así como sus efectos respiratorios de mayor relevancia:

HISTAMINA:

La histamina es un mediador que se encuentra en casi todos los tejidos animales, siendo producida principalmente por las células cebadas y los basófilos; sus efectos biológicos los realiza a través de la estimulación de receptores histaminérgicos H_1 , H_2 y H_3 ,^{3,25,35} que dentro del aparato respiratorio se encuentran en el epitelio, células alveolares, botones sinápticos colinérgicos y músculo liso.^{90,102} La estimulación de los receptores H_1 provoca contracción del músculo liso,⁷² los cuales pueden ser bloqueados por antihistamínicos como la clorfeniramina, la difenhidramina, la pirilamina²⁵ y la terfenadina;¹⁴ la estimulación de los receptores H_2 produce relajación del músculo liso y son bloqueados por la cimetidina, metiamida y ranitidina.⁸ Los receptores H_3 modulan la neurotransmisión colinérgica, y son antagonizados por la tioperamida.³⁵

A continuación se muestran los principales efectos de la histamina a nivel pulmonar: 7, 25

MECANISMO	RECEPTOR	EFEECTO
Contracción del músculo liso traqueobronquial.	H ₁	Broncospasmo.
Dilatación de la microcirculación.	H ₁ y H ₂	Edema e infiltración celular.
Aumento en la permeabilidad capilar.	H ₁	Edema.
Estimulación de células productoras de moco.	H ₂	Hipersecreción.
Estimulación de receptores aferentes:		
- Parasimpáticos	H ₁	Reflejo vagal.
- Simpáticos	H ₁	Inhibe liberación de noradrenalina.
Leucocitos	H ₂	Disminución de anticuerpos y linfocinas
Célula cebada y basófilo	H ₂	Inhibe su desgranulación.
Ganglios parasimpáticos y nervios posganglionares.	H ₃	Inhibe liberación de acetilcolina.

DERIVADOS DEL ACÍDO ARAQUIDÓNICO:

El ácido araquidónico es un ácido graso esencial de 20 carbonos que se encuentra formando parte de los fosfolípidos de las membranas celulares. Cuando estos fosfolípidos son hidrolizados por acción de la fosfolipasa A₂, el ácido araquidónico es liberado al interior de la célula en donde

puede seguir alguna de las dos vías enzimáticas que lo metabolizan: la vía de la ciclooxigenasa que produce prostaglandinas y tromboxanos,^{7,60} y la vía de la lipooxigenasa que sintetiza leucotrienos⁷⁸ (fig. 1).

PROSTAGLANDINAS:

Las principales prostaglandinas producidas por la célula cebada son la PGD_2 y $PGF_{2\alpha}$, estas prostaglandinas aumentan la permeabilidad capilar y la secreción de moco, además de producir broncoconstricción.^{65,83,86} Su producción se puede evitar bloqueando la vía de la ciclooxigenasa, a través de la mayoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el ácido acetil-salicílico,⁸⁰ los fenamatos, los derivados del ácido propiónico y la indometacina que es uno de los que poseen mayor actividad antiinflamatoria tanto in vitro como in vivo.³⁴

Los tromboxanos son producidos por una vía colateral de las prostaglandinas por lo que los agentes que inhiben a la ciclooxigenasa también inhiben la síntesis de tromboxanos. El tromboxano A_2 posee un potente efecto contráctil sobre el músculo liso tanto traqueobronquial como vascular principalmente a nivel de las vías aéreas periféricas^{60,91} y es uno de los principales mediadores químicos que producen hiperreactividad bronquial.¹⁸

LEUCOTRIENOS:

Estos compuestos se conocían antiguamente con el nombre de Sustancia de Reacción Lenta de Anafilaxia (SRL-A),⁴⁵ y a diferencia de las prostaglandinas que pueden ser producidas por casi todas las células de los tejidos, los leucotrienos son generados solamente por ciertos tipos celulares, en especial por aquellos que se relacionan con respuestas inflamatorias e inmunológicas como neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos-macrófagos y células cebadas.²⁹ Hasta la fecha sólo se han descrito cuatro tipos de leucotrienos de gran importancia fisiológica: LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄.⁷

El leucotrieno B₄ (LTB₄) es un importante factor quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos. Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ poseen efecto broncoconstrictor que, en orden de potencia, es el siguiente: LTD₄ > LTC₄ > LTE₄.⁶ Además de esto, provocan hipersacreción de moco, aumento de la permeabilidad vascular y edema de las vías aéreas.^{7,32,86}

La inhibición de la vía de la 5-lipooxigenasa se puede lograr con fármacos como el BW755c, la dietilcarbamazina, la fenidona,^{46,68} el NDGA (ácido nordihidroguayarático) y el ETYA (5,8,11,14-ácido eicosatetraínoico).⁸⁷

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (FAP):

(Acetil-glicero-fosforilcolina)

El FAP es un compuesto que se sintetiza a partir de los fosfolípidos de las membranas de varios tipos celulares.³⁷ En condiciones *in vitro* se ha observado que las células cebadas,¹¹ las plaquetas,¹⁶ los eosinófilos,⁴² neutrófilos⁴⁷ y macrófagos⁵⁸ son capaces de sintetizar este fosfolípido con la intervención de la fosfolipasa A₂.¹²

El FAP posee un amplio espectro de actividades biológicas: induce agregación de plaquetas y desgranulación de las mismas y se cree que es un mediador de la inflamación y de las reacciones de hipersensibilidad.⁷⁴ También se ha sugerido que juega un papel importante en la patogénesis del asma inducida por alérgenos (asma alérgica).²⁷

Entre los principales efectos del FAP a nivel pulmonar tenemos:

1.- Broncoconstricción por efecto indirecto, probablemente por liberación de TXA₂⁴³ o de acetilcolina de nervios colinérgicos.⁹²

2.- Ejerce quimiotaxis para neutrófilos y eosinófilos.¹⁵

3.- Induce hiperreactividad bronquial prolongada en cobayos,⁵³ perros,¹⁸ ovejas,¹⁷ y humanos sanos.¹⁹

4.- Incrementa la permeabilidad microvascular produciéndose exudación de proteínas hacia la luz de las vías aéreas.²⁶

5.- Aumenta la secreción de moco.⁴⁰

6.- Disminuye la eficiencia del aparato mucociliar.

Sin embargo, no se conoce con exactitud cuáles de estos efectos se deben a una actividad directa de FAP sobre los tejidos pulmonares y cuáles son debidas a un efecto indirecto a través de liberación de otros mediadores como consecuencia de la agregación plaquetaria y/o la activación de macrófagos alveolares⁵² que sintetizan leucotrienos y otros potentes agonistas que intervienen en el asma.⁸²

OBJETIVO.

El objetivo del presente estudio fue demostrar que bajo condiciones in vitro, la preincubación con propranolol de parénquimas pulmonares de cobayos sensibilizados, aumenta significativamente la respuesta contráctil del músculo liso bronquial al reto antigénico, además se explorará cuáles de entre los mediadores químicos de la célula cebada son los que intervienen con mayor relevancia en la hiperreactividad inducida por el propranolol en el tejido pulmonar proveniente de los mismos cobayos.

MATERIAL Y METODOS.

Procedimiento de inmunización.

Se utilizaron 21 cobayos machos cepa Hartley con un peso entre 400 y 500 g, los cuales fueron sometidos a inmunización por vía inhalatoria para obtener un modelo de asma experimental de acuerdo al modelo desarrollado por Vargas y col.⁹⁷ el cual consiste en lo siguiente: el primer día los animales fueron nebulizados con 300 mg de ovoalbumina (OA) y 4 ml de vacuna de Bordetella pertussis inactivada por calor, ambas disueltas en 50 ml de solución salina. Una semana después fueron sometidos a nebulizaciones diarias durante dos semanas con 75 mg de OA disuelta en 25 ml de solución salina. Durante las nebulizaciones los animales fueron introducidos en cajas de acrílico de 70 x 30 x 54 cm y recibieron los aerosoles por medio de un nebulizador Bennett US-1 con un flujo de 2 ml/min y un diámetro de las partículas entre 7 y 9 μ m. Los cobayos fueron estudiados en la semana siguiente al término de las nebulizaciones.

Tejidos aislados.

Los cobayos fueron sacrificados con sobredosis de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal, y posteriormente les fueron extraídos los pulmones para obtener de cada animal cuatro tiras de parénquima pulmonar de 3 x 3 x 15 mm que fueron cortadas del borde distal de

ambos lóbulos diafragmáticos. Cada uno de estos tejidos fue colocado en una cámara de órganos aislados que contenía 10 ml de solución de Krebs bicarbonatada [mM] (NaCl 120, KCl 4.77, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 1.2, NaHCO_3 25, CaCl_2 2.5 y glucosa 11) mantenida a una temperatura de 37°C y burbujeada constantemente con una mezcla de 95% de O_2 y 5% de CO_2 (pH de 7.4). La tensión isométrica fue registrada en un dinógrafo Beckman R612 a través de un transductor Gould Statham UC3. Las tiras de parénquima pulmonar se colocaron a una tensión basal de 300 mg y fueron dejadas en condiciones de reposo durante 75 minutos, recibiendo lavados a intervalos de cada 15 minutos con el fin de que los tejidos se estabilizaran antes de empezar los experimentos.

Se construyeron curvas acumulativas concentración-respuesta añadiendo concentraciones crecientes de OA (desde 0.01 a 100 $\mu\text{g/ml}$) hasta alcanzar la respuesta máxima. Es importante mencionar que de cada tejido se obtuvo solamente una curva.

Para investigar la participación de los mediadores químicos de la célula cebada en la hiperreactividad inducida por el bloqueo β , se trabajó con tres diferentes grupos experimentales que se nombraron "A", "B" y "C". En el grupo "A" se utilizó indometacina para inhibir la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos, en el grupo "B" se usó fenidona para inhibir la biosíntesis de leucotrienos, y en el grupo "C" se trabajó con pirilamina para bloquear a los

receptores H_1 para la histamina; de cada uno de estos tres grupos se obtuvieron a su vez, cuatro curvas concentración-respuesta a la OA, y en cada experimento se usaron 4 cámaras de tejidos aislados. Los grupos fueron los siguientes:

GRUPO A

(n = 6)

Cámara

- | | |
|---|---|
| 1 | OA |
| 2 | Propranolol + OA |
| 3 | Indometacina (1×10^{-6} M) + Propranolol + OA |
| 4 | Indometacina (3.2×10^{-5} M) + Propranolol + OA |

La indometacina fue añadida 5 minutos antes del propranolol.

GRUPO B

(n = 6)

Cámara

- | | |
|---|---|
| 1 | OA |
| 2 | Propranolol + OA |
| 3 | Fenidona (1×10^{-4} M) + Propranolol + OA |
| 4 | Fenidona (1×10^{-4} M) + OA |

La fenidona fue administrada 5 minutos antes del propranolol.

GRUPO C

(n = 9)

Cámara

- | | |
|---|--|
| 1 | OA |
| 2 | Propranolol + OA |
| 3 | Propranolol + Pirilamina (1 x 10 ⁻⁶ M) + OA |
| 4 | Pirilamina (1 x 10 ⁻⁶ M) + OA |

La pirilamina fue añadida 10 minutos antes de empezar la curva al reto antigénico.

En todos los tejidos que fueron preincubados con propranolol, se usó a una concentración de 3.9 x 10⁻⁶ M, y fue añadido a las cámaras de órganos aislados 30 minutos antes de iniciar la curva a la ovoalbúmina.

Fármacos.

La ovoalbúmina (Lab. Baker), la fenidona, el maleato de pirilamina y el clorhidrato de propranolol (Lab. Sigma) fueron disueltos en solución salina fisiológica. La indometacina (Lab. Sigma) se disolvió en etanol al 3.1% adicionando 0.7 mg de Na₂CO₃ por miligramo de indometacina. Todos los reactivos fueron preparados el mismo día en que fueron utilizados. La vacuna de Bordetella pertussis fue

donada por la Dirección General de Productos Biológicos y Reactivos, SSA.

ANALISIS ESTADISTICO.

Los resultados se expresaron como respuesta de contracción máxima expresada en miligramos (mg) y porcentaje de tensión desarrollada.

El promedio geométrico de la concentración efectiva 50, es decir, la concentración de OA con la que se obtuvo el 50% de la respuesta (CE_{50}), se calculó por análisis de regresión lineal con los datos previamente transformados a unidades probabilísticas y es presentado como el $-\log CE_{50}$. Para el análisis estadístico, se aplicó la prueba t de Student para observaciones pareadas dado que los tejidos provenían del mismo individuo, los resultados con una $p < 0.05$ unimarginal fueron considerados como significativos. Los valores reportados en el texto corresponden al promedio \pm error estándar.

RESULTADOS.

Grupo Experimental "A".

La administración de OA a las tiras de parénquima pulmonar produjo una respuesta de contracción que fue

dependiente de la concentración (fig. 2). La preincubación con propranolol desvió la curva concentración-respuesta de la OA hacia la izquierda, y disminuyó significativamente ($p < 0.025$) en un 60% la concentración de OA requerida para producir el 50% de la respuesta con respecto a la obtenida en el grupo control (Cuadro No. 1).

El pretratamiento de los tejidos con indometacina además de propranolol, aumentó aún más el desplazamiento de la curva concentración-respuesta hacia la izquierda (fig 2). La adición de 1×10^{-6} M de indometacina, produjo una disminución del 94% ($p < 0.025$) en la CE_{50} de la OA con respecto a la CE_{50} del grupo preincubado con propranolol. Con la concentración de 3.2×10^{-5} M de indometacina, no se encontró diferencia significativa en la CE_{50} con respecto al propranolol, sin embargo, sí provocó un aumento del 14% ($p < 0.025$) en la contracción máxima (Cuadro No. 1).

Grupo Experimental "B".

En este grupo se observó también que el pretratamiento con propranolol desvió hacia la izquierda la curva concentración-respuesta de la OA (fig. 3), y aunque no se encontró una disminución significativa en la CE_{50} de OA con respecto a la curva control que sólo recibió el reto antigénico, sí la hubo para la contracción máxima, la cual se vio incrementada en un 38.6% ($p < 0.01$) (Cuadro No. 2).

Al comparar la curva control de OA contra la que recibió fenidona más OA (fig. 3), se observó que la fenidona per se desplazó la curva concentración-respuesta de la OA hacia la izquierda, produciendo un aumento significativo ($p < 0.05$) en la contracción máxima con respecto al control (Cuadro No. 2).

La administración de fenidona al tejido preincubado con propranolol, no logró disminuir ni la CE_{50} de OA ni tampoco la contracción máxima (fig. 3), observándose que esta curva sigue un comportamiento muy similar a la que fue incubada con el antagonista adrenérgico β .

Grupo Experimental "C".

Al igual que en los grupos "A" y "B", al comparar en este grupo, la curva control de OA contra aquella que fue pretratada con propranolol, se observó de nuevo que esta última se desplazó hacia la izquierda (fig. 4), y disminuyó en un 43% la CE_{50} ($p < 0.05$) para la OA obtenida en el grupo control (fig. 5).

La administración de pirilamina al tejido no modificó a la curva concentración-respuesta al reto antigénico, además no se observaron cambios significativos ni en la CE_{50} ni en la contracción máxima en relación a la respuesta de los tejidos de la curva control. Sin embargo, la adición de

pirilamina al tejido pulmonar preincubado con propranolol, desplazó la curva concentración-respuesta hacia la derecha (fig. 4), provocando que la CE_{50} para la OA aumentara significativamente ($p < 0.005$) en 2.73 veces, y reduciendo la respuesta de contracción máxima en un 23.48% ($p < 0.01$) con respecto a la curva que fue pretratada únicamente con propranolol (fig. 5).

DISCUSION.

Algunas de las teorías que tratan de explicar los posibles mecanismos por los cuales el propranolol causa hiperreactividad de las vías aéreas apoyan la idea de que este efecto se debe al bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 del músculo liso (responsables de la broncodilatación).^{49,93} Sin embargo, existen experimentos que han demostrado que el bloqueo de dichos receptores de relajación no es el único mecanismo responsable de esta hiperreactividad.^{61,63,98}

En el presente trabajo, se observó que el propranolol produjo un aumento en la sensibilidad de los parénquimas pulmonares al reto antigénico con ovoalbúmina, lo cual refuerza el hecho de que además del bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 del músculo liso, existen otros mecanismos involucrados en la hiperreactividad bronquial inducida por el propranolol.

Las células cebadas tanto de pulmón humano como de mastocitoma canino poseen receptores del tipo β_2 adrenérgico unicamente,⁷⁷ y se sabe que, cuando éstos son estimulados por agentes agonistas adrenérgicos β como el isoproterenol y la terbutalina, se inhibe la liberación de mediadores químicos provenientes de estas células.⁴¹ También se conoce que los agonistas adrenérgicos β son capaces de inhibir la contracción anafiláctica, evitando la liberación de histamina,⁸⁵ y que esta acción es antagonizada por el bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 con propranolol³⁶ evitándose con ello la inhibición de la secreción de histamina de las células cebadas bronquiales durante el reto antigénico *in situ*.¹⁰³ En relación a esto, Koëter propuso que el mecanismo del propranolol puede ser explicado por su interacción con los receptores adrenérgicos β de la célula cebada (evitando la inhibición de la desgranulación), y al mismo tiempo interaccionando con los receptores adrenérgicos β_2 del músculo liso bronquial impidiendo su relajación.³⁹

Trabajos recientes sugieren que un aumento en la liberación de mediadores inflamatorios de la células cebadas, pudiera ser un mecanismo adicional presente en este fenómeno.^{9,39,61,89}

Con el fin de explorar cuáles eran los mediadores químicos provenientes de la célula cebada, responsables de la hiperreactividad inducida por el propranolol, probamos,

en primer término la participación de las prostaglandinas. Nuestros resultados al respecto, mostraron que al usar indometacina (inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y tomboxanos), no disminuyó el efecto potenciador del propranolol en la broncoconstricción provocada por el reto antigénico, sino que incluso lo aumentó; esto puede explicarse partiendo del hecho de que si hemos bloqueado la vía de la ciclooxigenasa, el broncospasmo puede resultar más intenso debido a que no solamente se está impidiendo la síntesis de prostaglandinas constrictoras como la PGD_2 y la $PGF_2\alpha$, sino que tampoco se forman aquéllas que tienen efecto broncodilatador como la PGE_2 y la prostaciclina (PGI_2),^{28,71,104} además al estar bloqueada la vía de la ciclooxigenasa, todo el ácido araquidónico que se libera, es desviado a la vía metabólica de la 5-lipooxigenasa,^{44,96} produciéndose como resultado, un incremento en la biosíntesis de leucotrienos¹⁰⁰ que son broncoconstrictores 500 veces más potentes que la PGD_2 y la $PGF_2\alpha$, y 1 000 veces más potentes que la histamina.^{20,86}

Si la hiperreactividad fuera causada por un incremento en la formación y liberación de prostaglandinas, el pretratamiento con indometacina hubiera disminuido la respuesta broncoconstrictora, sin embargo en nuestros resultados sucedió lo contrario, lo que sugiere que los prostanoides no están involucrados en esta hiperreactividad in vitro, inducida por el propranolol.

Algunos autores han propuesto que este efecto del propranolol pudiera estar mediado por leucotrienos,^{61,63} ya que se había observado que la hiperreactividad a la histamina inducida por el propranolol *in vivo* podía ser inhibida por un antagonista de los leucotrienos como es el FPL55712, o bien por el BW755c que es un antagonista de las vías de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa.^{63,64}

Con el propósito de evaluar la participación de los leucotrienos en el efecto potenciador del propranolol sobre el broncospasmo provocado por el reto antigénico, se utilizó fenidona, para inhibir con ello la síntesis de leucotrienos así como de prostaglandinas. Si la administración del bloqueador adrenérgico β favoreciera la liberación de leucotrienos, y éstos fueran los principales responsables del incremento en la respuesta broncoconstrictora, la fenidona hubiera conseguido disminuir la intensidad del broncospasmo en los parénquimas pulmonares precubados con propranolol, pero como pudimos corroborar, no se observaron cambios significativos ni en la CE_{50} ni en la contracción máxima. Estos resultados sugieren que por lo menos en condiciones *in vitro*, los leucotrienos no participan en la hiperreactividad inducida por el propranolol.

El hecho de haber encontrado que en presencia de indometacina el efecto hiperreactor del propranolol se haya visto incrementado y, que cuando se usó fenidona esta

hiperreactividad se haya mantenido igual, nos inclinó a pensar que pudiera ser la histamina la responsable de este fenómeno potenciador, y que su liberación pudiera verse aumentada por efecto del antagonista adrenérgico β . Terpstra y van Overveld apoyan esta hipótesis al mencionar que la incubación con propranolol produce liberación de histamina en cultivos de células cebadas aisladas.^{73,94}

En nuestro tercer grupo experimental se trabajó con pirilamina (bloqueador de los receptores histaminérgicos H_1), la cual logró disminuir en forma significativa la respuesta al reto antigénico en los tejidos pretratados con propranolol, lo que sugiere que esta hiperreactividad pudiera atribuirse a que en condiciones in vitro, en el parénquima pulmonar de animales sensibilizados, el propranolol favorece de alguna manera la liberación de histamina de las células cebadas; además se tiene el antecedente de que el tipo de células cebadas que más abunda en las vías aéreas periféricas libera preferentemente histamina.¹⁰¹

Se han hecho estudios que han tratado de explicar que la elevación en los niveles de histamina en el plasma así como en lavados broncoalveolares de asmáticos puede deberse a una "fragilidad" de sus células cebadas para liberar este autacoide^{5,7,38} y posiblemente esta "facilidad" para desgranular es la que propicia que las células cebadas liberen histamina ante el sólo bloqueo adrenérgico β . Sin

embargo, otros autores postulan que el aumento en la liberación de histamina en presencia del propranolol pudiera ser debido no precisamente al bloqueo adrenergico β_2 sino a un efecto inespecifico por parte de este antagonista,^{51,64,89} ya que se ha visto que el isómero (+)-propranolol, a pesar de que no posee efecto bloqueador sobre los receptores adrenérgicos β_2 de las vías aéreas,⁶⁴ favorece notablemente la liberación de histamina de las células cebadas in vitro.⁹⁴

CONCLUSIONES

- En las vías aéreas periféricas de cobayos asmáticos el propranolol aumenta significativamente la respuesta constrictora al reto antigénico in vitro.

- El bloqueo de los receptores adrenérgicos de relajación β_2 del músculo liso, por parte del propranolol, no es el único mecanismo responsable de la hiperreactividad inducida por este antagonista.

- Las prostaglandinas y los leucotrienos no están involucrados en la hiperreactividad inducida por el propranolol.

- Probablemente uno de los mecanismos a través del cual el propranolol ejerce su efecto hiperreactor en cobayos asmáticos, es favoreciendo la liberación de histamina de las células cebadas.

LITERATURA CITADA.

1. Abbrachio, M.P., Daffonchio, L. and Omini, C.: Arachidonic acid metabolites and lung beta-adrenoceptor desensitization. Pharmac. Res. Commun., **18**: 93-110 (1986).
2. American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. Am. Rev. Respir. Dis., **85**: 762 (1962).
3. Arrang, J.M., Garbarg, M., Lancelot, J.C., Lecomte, J-M., Pollard, H., Robba, M., Schunack, W. and Schwartz, J-C.: Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptors. Nature, **327**: 117-123 (1987).
4. Arsdel, van, P.P.: Causas clinicas del asma. En: Asma Bronquial, Mecanismos y Terapéutica. (Ed. Weiss, E.B., Segal, M.S. y Stein, M.), 301-307, Intermédica, Madrid, 1986.
5. Barnes, P.J. and Brown, M.J.: Venous plasma histamine in exercise and hyperventilation induced asthma in man. Clin. Sci., **61**: 159-162 (1981).
6. Barnes, P.J.: General pharmacologic principles. In: Textbook of Respiratory Medicine. (Ed. by Murray, J.F. and Nadel, J.A.), 221-249, Saunders, Co., Philadelphia, 1988.
7. Barnes, P.J., Chung, K.F. and Page, C.P.: Inflammatory mediators in asthma. Pharmacol. Rev., **40**: 49-84 (1988).
8. Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, R. and Parsons E.M. Definitions and antagonism of histamine H-2 receptors. Nature, **236**: 385-390 (1972).
9. Bongrani, S., Folco, G.C., Razzetti, R. and Schiantarelli, P.: β_2 -adrenoceptor blockade is the basis of guinea-pig bronchial hyperresponsiveness to leukotriene C₄ and other agonists. Br. J. Pharmacol., **79**: 839-848 (1983).

10. Boushey, H.A., Holtzman, J., Sheller, J.R. and Nadel, J.A.: Bronchial hyperreactivity. State of art. Am. Rev. Respir. Dis., 121: 389-413 (1980).
11. Braquet, P., Touqui, L., Shen, T.Y. and Vargaftig, B.B.: Perspectives in platelet-activating factor research. Pharmacol. Rev. 39: 97-145 (1987).
12. Burka, J.F.: The interaction of histamine with other bronchoconstrictor mediators. Can. J. Physiol. Pharmacol., 65: 442-447 (1987).
13. Busse, W. and Reed, C.E.: In vitro studies on the mechanism of respiratory virus-induced asthma. Chest, 75 (s-2): 234-235 (1979).
14. Chan, T.B., Shelton, D.M. and Eiser, N.M.: Effect of an oral H₁-antagonist, terfenadine, on antigen-induced asthma. Br. J. Dis. Chest, 80: 375-384 (1986).
15. Chanez, P., Dent, G., Yukawa, T., Chung, K.F. and Barnes, P.J.: Increased eosinophil responsiveness to platelet-activating factor in asthma. Clin. Sci., 74 (suppl 18): 5 (1988).
16. Chap, H., Mauco, G., Simon, M.F., Benveniste, J. and Douste-Blazy, L.: Biosynthetic labelling of platelet-activating factor (PAF-acether) from radioactive acetate by stimulated platelets. Nature, 289: 312-314 (1981).
17. Christman, B.W., Lefferts, P.L. and Shapper, J.R.: Effect of platelet-activating factor on aerosol histamine responses in awake sheep. Am. Rev. Respir. Dis., 135: 1267-1270 (1987).
18. Chung, K.F., Aizawa, H., Leikauf, G.D., Ueki, I.F., Evans, T.W. and Nadel, J.A.: Airway hyperresponsiveness induced by platelet-activating factor: role of thromboxane generation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 236: 580-584 (1986).

19. Cuss, F.M., Dixon, C.M.S. and Barnes, P.J.: Effects of inhaled platelet-activating factor on pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in man. Lancet, 2: 189-192 (1986).
20. Dahlén, S.E.: Hedqvist, P., Hammarström, S. and Samuelsson, B.: Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. Nature, 288: 484 (1980).
21. Daniele, R.P.: Pathophysiology of asthma. In: Pulmonary Diseases and Disorders. (Ed. Fishman, A.P.), vol. 1, 567-576, Mc Graw Hill, New York, 1980.
22. Derksen, F.J., Robinson, N.E., Armstrong, P.J., Stick, J.A. and Slocombe, R.F.: Airway reactivity in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). J. Appl. Physiol., 58: 598-604 (1985).
23. Derksen, F.J., Scott, J.S., Miller, D.C., Slocombe, R.F. and Robinson, N.E.: Bronchoalveolar lavage in ponies with recurrent airway obstruction. Am. Rev. Resp. Dis., 132: 1066-1070 (1985).
24. Doidge, J.M. and Satchell, D.G.: Adrenergic and nonadrenergic inhibitory nerves in mammalian airways. J. Auton. Nerv. Syst., 5: 83-99 (1982).
25. Douglas, W.W.: Histamina y 5-hidroxitriptamina (serotonina) y sus antagonistas. En Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (Ed. Goodman, A., Goodman, L.S. y Gilman, A.), 571-605, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987.
26. Evans, T.W., Chung, K.F., Rogers, D.F. and Barnes, P.J.: Effect of platelet-activating factor on airway vascular permeability: possible mechanisms. J. Appl. Physiol., 63: 479-484 (1987).
27. Fitzgerald, M.F., Moncada, S. and Parente, L.: The anaphylactic release of platelet-activating factor from perfused guinea pig lungs. Br. J. Pharmacol., 88: 149 (1986).

28. Flower, R.J.: Prostaglandin metabolism in the lung. In: Metabolic function of the lung. (Ed. Bakhle, Y.S.), 85-119, Marcel Dekker, New York, 1977.
29. Goldyne, M.E.: Leukotrienes: clinical significance. J. Am. Acad. Dermatol., 10: 659-668 (1984).
30. Grieco, M.H., and Pierson, R.N.: Mechanism of bronchoconstriction due to beta adrenergic blockade. J. Allergy, 48: 143-152, (1971).
31. Hargreave, F.E., Dolovich, J., O'Byrne, P.M., Ramsdale, E.H. y Daniel, E.E.: The origin of airway hyperresponsiveness. J. Allergy Clin. Immunol., 78: 825-832 (1978).
32. Henderson, W.R.: Eicosanoids and lung inflammation. Am. Rev. Respir. Dis., 135: 1176-1185 (1987).
33. Hirshman, C.A., Downes, H., Leon, D.A. and Peters, J.E.: Basenji-Greyhound dog model of asthma: pulmonary responses after β -adrenergic blockade. J. Appl. Physiol., 58: 1423-1427 (1981).
34. Humes, J.L., Sadowski, S., Galavage, M., Goldenberg, M., Subers, E., Kuehl, F.A., Jr and Bonney, R.J.: Pharmacological effects of non-steroidal antiinflammatory agents on prostaglandin and leukotriene synthesis in mouse peritoneal macrophages. Biochem. Pharmacol., 32: 2319-2322 (1983).
35. Ichinose, M. and Barnes, P.J.: Inhibitory-histamine H_2 receptors on cholinergic nerves in human airways. Eu. J. Pharmacol., 163: 383-386 (1989).
36. Ind, P.W., Barnes, P.J., Brown, M.J. and Dollery C.T.: Plasma histamine concentration during propranolol induced bronchoconstriction. Thorax, 40: 903-909 (1985).
37. Jancar, S., Thériault, P., Braquet, P. and Sirois, P.: Comparative effects of platelet-activating factor, leukotriene D_4 and histamine on guinea pig trachea, bronchus and lung parenchyma. Prostaglandins, 33: 199-208 (1987).

38. Kirby, J.G., Hargreave, F.E., Gleich, G.J., O'Byrne, P.M.: Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. Am. Rev. Respir. Dis., 136: 379-383 (1987).
39. Koëter, G. H., Meurs, H., Manchy, J.G.R. and de Vries, K.: Protective effect of disodium cromoglycate on propranolol challenge. Allergy, 37: 587-590 (1982).
40. Lang, M., Hansen, D. and Hahn, H.L.: effect of the PAF antagonist CV-3988 on PAF-induced changes in mucus secretion and in respiratory and circulatory variables in ferret. PAF, platelet and asthma. Agents and Actions, (suppl 21): 245-251 (1987).
41. Lazarus, S.C.: The role of mast cell-derived mediators in airway function. Am. Rev. Respir. Dis., 135: s35-s38 (1987).
42. Lee, T.C., Lenihan, D.J., Malone, B., Roddy, L.L. and Wasserman, S.I.: Increased biosynthesis of platelet-activating factor in activated human eosinophils. J. Biol. Chem., 259: 5526-5530 (1984).
43. Lefort, J., Rotilio, D. and Vargaftig, B.B.: The platelet-independng release of thromboxane A₂ by PAF-acether for guinea pig involves mechanisms distinct from those for leukotriene C₄ and bradykinin. Br. J. Pharmacol., 82: 525-531 (1984).
44. Leitch, A.G., Corey, E.J., Austen, K.F. and Drazen, J.M.: Indomethacin potentiates the pulmonary response to aerosol leukotriene C₄ in the guinea pig. Am. Rev. Respir. Dis., 128: 639-643 (1983).
45. Lewis, R.A., Austen, K.F., Drazen, J.M., Clark, D.A., Marfat, A. and Corey, E.J.: Slow reacting substances of anaphylaxis: identification of leukotrienes C-1 and D from human and rat sources. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3710-3714 (1980).
46. Lewis, R.A. and Austen, K.F.: The biologically active leukotrienes. Biosynthesis, metabolism, receptors, functions and pharmacology. J. Clin. Invest., 73: 889-897 (1984).

47. Lotner, G.Z., Lynch, J.M., Betz, S.J. and Henson, P.M.: Human neutrophil-derived platelet activating factor. J. Immunol., 124: 676-684 (1980).
48. Lowell, F.C.: Observation on heaves. An asthma-like syndrome in the horse. J. Allergy, 35: 322-330 (1964).
49. Lulich, K.M., Goldie, R.G. and Paterson, J.W.: Beta-adrenoceptor function in asthmatic bronchial smooth muscle. Gen. Pharmac., 19: 307-311 (1988).
50. MacDonald, A.G., Ingram, C.G. and McNeill, R.S.: The effect of propranolol on airway resistance. Br. J. Anaesth., 39: 919-926 (1967)
51. MacLagan, J. and Ney, U.M.: Investigation of the mechanism of propranolol-induced bronchoconstriction. Br. J. Pharmacol., 66: 409-418 (1979).
52. Maridonneau-Parini, I., Lagente, V., Lefort, J., Randon, J., Russo-Marie, F. and Vargaftig, B.B.: Desensitization to PAF induced bronchoconstriction and to activation of alveolar macrophages by repeated inhalations of PAF in the guinea pig. Biochem. Biophys. Res. Commun., 131: 42 (1985).
53. Mazzoni, L., Moreley, J., Page, C.P. and Sanjar, S.: Induction of airway hyperreactivity by platelet activating factor in the guinea pig. J. Physiol., 265: 107 (1985).
54. McFadden, E.R.Jr, Ingram, R.Jr.: Exercise-induced airway obstruction. Annu. Rev. Physiol., 45: 453-463 (1983).
55. McIntosh, K., Ellis, E.F., Hoffman, L.S., Lubass, T.G., Eller, J.J., Fulginiti, V.A.: The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. J. Paediatr., 82: 578-590 (1973).
56. McNeill, R.S.: Effect of a beta-adrenergic agent, propranolol, on asthmatics. Lancet, 2: 1101-1102 (1964).

57. McNeill, R.S. and Ingram, C.G.: Effects of propranolol in ventilatory function. Am. J. Cardiol., **18**: 473-475 (1966).
58. Mencia-Huerta, J.M. and Benveniste, J.: Platelet activating factor (PAF acether) and macrophages: phagocytosis-associated release of PAF-acether from rat peritoneal macrophages. Cell Immunol., **57**: 281-292 (1981).
59. Minor, T.E., Disk, E.C., Baker, J.W., Ouellette, J.J., Cohen, M. and Reed, C.E.: Rhinovirus and influenza type A infections as precipitants of asthma. Am. Rev. Respir. Dis., **63**: 140-150 (1982).
60. Moncada, S., Flower, R.J. y Vane, J.: Prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano A₂. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (Ed. Goodman, A., Goodman, L.S. y Gilman A.), 627-641, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987.
61. Montaña, L.M., Vargas, M.H., Páramo, I. and Selman, M.: Possible role of leukotrienes in propranolol-induced airway hyperreactivity in sensitized guinea-pigs. Pharmacol. Res. Commun., **19**: 887-900 (1987).
62. Montaña, L.M., Selman, M. and Hong, E.: Diferentes efectos de la epinefrina sobre el músculo liso traqueal del *Erythrocebus patas*: Predominio de los receptores adrenérgicos alfa. Arch. Inv. Méd., **16**: 169-174 (1985).
63. Murlas, Ch.: Evidence against leukotriene-mediation of propranolol-induced airway hyperreactivity to acetylcholine. J. Pharm. Pharmacol., **38**: 550-552 (1985).
64. Ney, U.M.: Propranolol-induced airway hyperreactivity in guinea-pigs. Br. J. Pharmacol., **79**: 1003-1009 (1983).
65. Nowak, J.: Eicosanoids and the lung inflammation. Am. Rev. Respir. Dis., **135**: 1176-1185 (1987).

66. O'Byrne, P.M., Ryan, G., Morris, M., McComack, D., Jones, N.L., Morse, J.L. and Hargreave, F.E.: Asthma induced by cold air and its relation to nonspecific bronchial responsiveness to methacholine. Am. Rev. Respir. Dis., 125:281-285 (1982).
67. O'Donnell, S.R., Saar, N. and Wood, L.J.: The density of adrenergic nerves at various levels in the guinea pig lung. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 5: 325-332 (1978).
68. O'Driscoll, B.R.C. y Kay, A.B.: Leukotrienes and lung disease. Thorax, 37: 241-245 (1982).
69. Okayama, M., Yafuso, N., Nogami, H., Taguchi, O., Ijama, H., Miura, M., Miki, H., Inone and Takishima, T.: The mechanism of the propranolol-induced bronchoconstriction. Am. Rev. Respir. Dis., 131: A7 (1985).
70. Okayama, M., Yafuso, N., Nogami, H., Horio, S., Inoue, H. and Takashima, T.: A new method of inhalation challenge with propranolol: Comparison with methacholine-induced bronchoconstriction and role of vagal nerve activity. J. Immunol., 80: 291-299 (1987).
71. Omini, C., Moncada, S. and Vane, J.R.: The effects of prostacyclin (PGI₂) on tissues which detect prostaglandins. Prostaglandins, 14: 625-632 (1977).
72. Orehek, J., Douglas, J.S. and Bouhuys, A.: Contractile responses of the guinea pig trachea in vitro: modification by prostaglandin-inhibiting drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther., 194: 554-564 (1975).
73. Overveld, van, F.J., Houben, L.A.M.J., Bruijnzeel, P.L.B., Raaijmakers, J.A.M. and Terpstra, G.K.: Mast cell subtypes from human lung tissue: their identification, separation, and functional characteristics. Agents and Actions, 23: 227-229 (1988).
74. Page, C.P., Archer, C.B., Paul, W. and Moreley, J.: PAF-acether: a mediator of inflammation and asthma. Trends. Pharmacol. Sci., 5: 239 (1984).

75. Patterson, R. and Kelly, J.F.: Animal models of the asthmatic state. Ann. Rev. Med., **25**: 53-68 (1974).
76. Pauli, G. Bessot, J.C. and Kopferschmitt-Kubler, M.C.: Asthme, allergie réaginique et hyperréactivité bronchique. Presse Médicale, **18**: 559-561 (1989).
77. Phillips, M.J., Barnes, P.J. and Gold, W.M.: Characterization of purified dog mastocytoma cells. Am. Rev. Respir. Dis., **132**: 1019-1026 (1985).
78. Piper, P.J.: Formation and actions of leukotrienes. Physiol. Rev., **64**: 744-761 (1984).
79. Reed, C.E.: Abnormal autonomic mechanisms in asthma. J. Allergy Clin. Immunol., **53**: 34-41 (1974).
80. Resta, O., Foschino-Barbaro, M.P. and Canoineo, N.: Asthma -relieved by acetylsalicylic acid and non-steroid anti-inflammatory drugs. Respiration, **46**: 121-127 (1984).
81. Rodríguez, R., Hong, E., Vidrio, H. and Pardo, E.: Pharmacology of a group of phenyl-piperazine tetrazole derivates with adrenergic blocking actions. J. Pharmacol. Exp. Ther., **148**: 54-65 (1965).
82. Rouzer, C.A., Scott, W.A., Hamill, A.L. and Cohn, Z.A.: Synthesis of leukotriene C and other arachidonic acid metabolites by mouse pulmonary macrophages. J. Exp. Med., **155**: 720 (1982).
83. Schleimer, R. P., MacGlashan, D.W., Peters, S.P., Pinck, R.N., Adkinson, N.F. and Lichtenstein, L.M.: Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells. Am. Rev. Respir. Dis., **133**: 614-617 (1986).
84. Schreurs, A.J.M., and Nijkamp, F.P.: Haemophilus influenzae and the beta-adrenergic system. Vet. Res. Comm., **8**: 1-5 (1984).

85. Schulman, E.S., MacGlashan, D.W., Peters, S.P., Schleimer, R.P., Newball, H.H. and Lichtenstein, L.M.: Human lung mast cells: Purification and characterization. J. Immunol., **129**: 2662-2667, (1982).
86. Schulman, E.S.: Lung hypersensitivity responses: dissociation of human lung mast cell leukotriene C₄ from histamine release. Leuk. Card. Pulm. Func., **209-220** (1985).
87. Schwalm, S.F., Lewis, A.J. and Hand, J.M.: Inhibition of leukotriene-induced contraction of guinea pig trachea by 5-lipoxygenase inhibitors. Prostaglandins, **33**: 113-119 (1987).
88. Scott, J.S., Broadstone, R.V., Derksen, F.J. and Robinson, N.E.: β -adrenergic blockade in ponies with recurrent obstructive pulmonary disease. J. Appl. Physiol., **64**: 2324-2328 (1988).
89. Scott, J.S., Garon, H., Broadstone, R.V., Derksen, F.J. and Robinson, N.E.: α_1 -adrenergic-induced airway obstruction in ponies with recurrent pulmonary disease. J. Appl. Physiol., **65**: 687-692 (1988).
90. Sertl, K., Casale, T.B., Wescott, S.L. and Kaliner, M.A.: Immunohistochemical localization of histamine-stimulate increases in cyclic GMP in guinea pig lung. Am. Rev. Respir. Dis., **135**: 456-462 (1987).
91. Spannhake, E.W., Hyman, A.L. and Kadowitz, P.J.: Bronchoactive metabolites of arachidonic acid and their role in airway function. Prostaglandins, **22**: 1013-1025 (1981).
92. Stimler-Gerard, N.P.: Parasympathetic stimulation as a mechanism of platelet activating factor induced contractile responses in the lung. J. Pharmacol. Exp. Ther., **237**: 209-213 (1986).
93. Szentivanyi, A.: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J. Allergy, **42**: 203-232 (1968).

94. Terpstra, G.K., Raaijmakers, J.A.M. and Wassink, G.A.: Propranolol-induced bronchoconstriction: a non-specific side-effect of β -adrenergic blocking therapy. Eu. J. Pharmacol., 73: 107-108 (1981).
95. Thurlbeck, W.M. and Lowell, F.C.: Heaves in horses. Am. Rev. Respir. Dis., 89: 82-84 (1964).
96. Udem, B.J., Lichtenstein, L.M. and Adams, G.K.: Antigen-and histamine H_1 receptor-mediated relaxation of guinea pig isolated trachea. Eu. J. Pharmacol., 139: 297-305 (1987).
97. Vargas, M.H., Montaño, L.M., Páramo, I. and Selman, M.: An inhalatory method using ovalbumin and Bordetella pertussis for inducing allergic bronchoconstriction in guinea pigs. Med. Sci. Res., 15: 179-180 (1987).
98. Vargas, M.H., Montaño, L.M., Vanda, B. and Selman, M.: Propranolol-induced hyperreactivity in pulmonary parenchyma strips from sensitized guinea pigs. Drug Dev. Res., 2: 135-140 (1989).
99. Venter, J.C., Fraser, C.M. and Harrison, L.C.: Autoantibodies to β_2 -adrenergic: a possible cause of adrenergic hyporesponsiveness in allergic rhinitis and asthma. Science, 207: 1361-1363 (1980).
100. Walker, J.L.: Interrelationships of SRS-A production and arachidonic acid metabolism in human lung tissue. In: Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research, (Ed. Samuelsson, B., Ramwell, P.W. and Proletti, 115-119, E.), vol. 6, Raven Press, New York, 1980.
101. Wasserman, S.I.: The regulation of inflammatory mediator production by mast cell products. Am. Rev. Respir. Dis., 135: S46-S48 (1987).
102. White, M.V., Slater, J.E. and Kaliner, M.A.: Histamine and asthma, Am. Rev. Respir. Dis., 135: 1165-1176 (1987).

103. White, S.: Effect of β -adrenergic blockade and sympathetic stimulation on canine bronchial mast cell response to immune degranulation in vivo. Am. Rev. Respir. Dis., 139: 73-79 (1989).
104. Zurier, R.B.: Prostaglandins, inflammation and asthma. Arch. Int. Med., 133: 101-110 (1974).

CUADRO 1

Efecto del propranolol en el $-\log$ de la CE_{50} de ovoalbúmina (OA), y en la contracción máxima del parénquima pulmonar de cobayos asmáticos del grupo experimental "A".

CURVA	n	$-\log CE_{50}$ (mg/ml)	Contracción Máxima (mg)
Control (OA)	6	2.888 ± 0.077	112.00 ± 18.03
Propranolol + OA	6	3.346 ± 0.175	133.33 ± 19.64
Indometacina (1×10^{-6}) + Propranolol + OA	6	3.596 ± 0.179	149.33 ± 34.11
Indometacina (3.2×10^{-6}) + Propranolol + OA	6	3.556 ± 0.168	152.00 ± 20.19

*p < 0.025

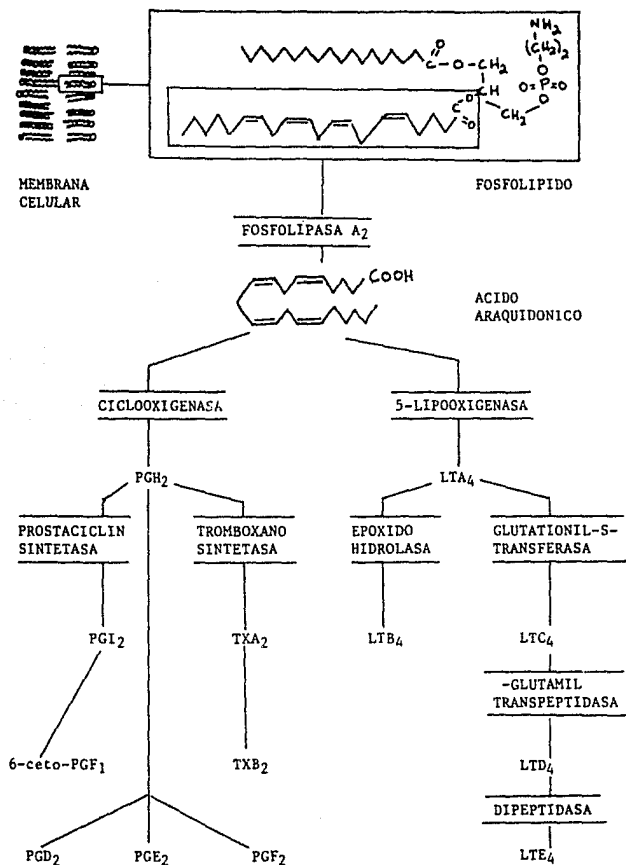
CUADRO 2

Efecto del propranolol en el $-\log CE_{50}$ de ovoalbúmina (OA), y en la contracción máxima del parénquima pulmonar de cobayos asmáticos del grupo experimental "B".

CURVA	n	$-\log CE_{50}$ (mg/ml)	Contracción Máxima (mg)	
Control (OA)	6	2.204 ± 0.174	82.00 ± 12.12	} ** * }
Propranolol + OA	6	2.459 ± 0.121	113.66 ± 9.91	
Fenidona + Propranolol + OA	6	2.289 ± 0.112	122.00 ± 4.817	
Fenidona + OA	6	2.309 ± 0.152	117.33 ± 11.53	

**p < 0.01

*p < 0.05



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FIGURA 1. Principales vías metabólicas del ácido araquidónico.

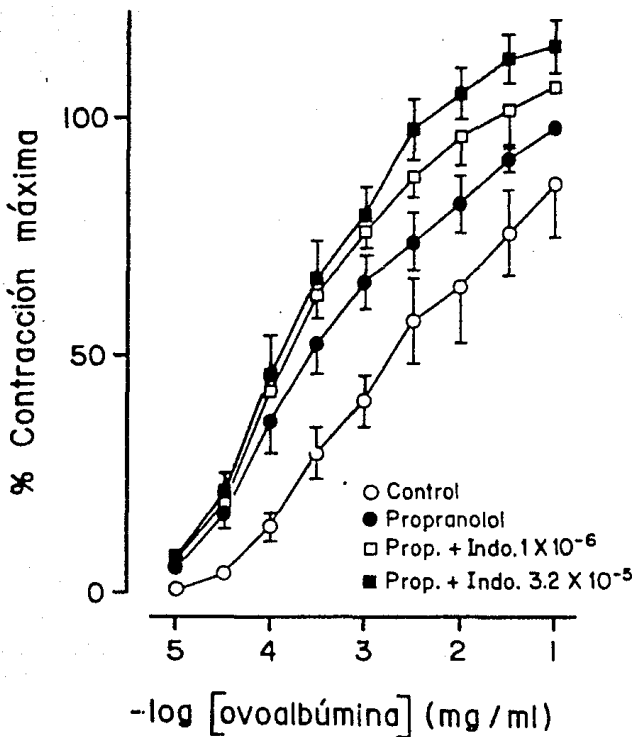


FIGURA 2. Curvas acumulativas concentración-respuesta al reto antigénico, en tiras de parénquima pulmonar de cobayos asmáticos pertenecientes al grupo "A". Todos los valores son referidos a la contracción máxima del tejido con propranolol. (Prop.=propranolol, Indo.=indometacina)

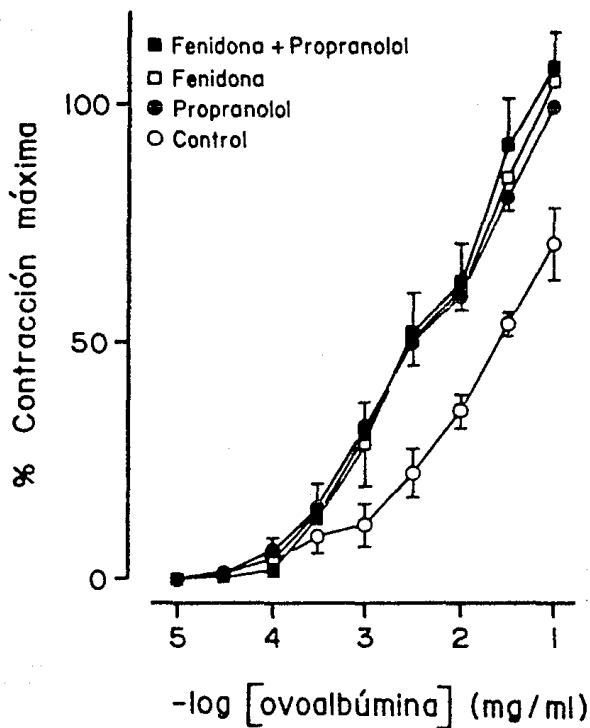


FIGURA 3. Curvas acumulativas concentración-respuesta al reto antigénico, en tiras de parénquima pulmonar de cobayos asmáticos pertenecientes al grupo "B". Todos los valores son referidos a la contracción máxima del tejido con propranolol.

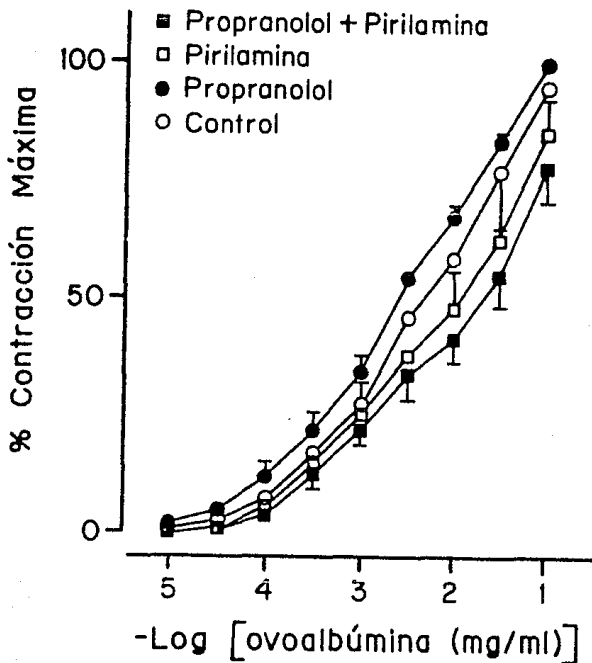


FIGURA 4. Curvas acumulativas concentración-respuesta al reto antigénico, en tiras de parénquima pulmonar de cobayos asmáticos pertenecientes al grupo "C". Todos los valores son referidos a la contracción máxima del tejido con propranolol.

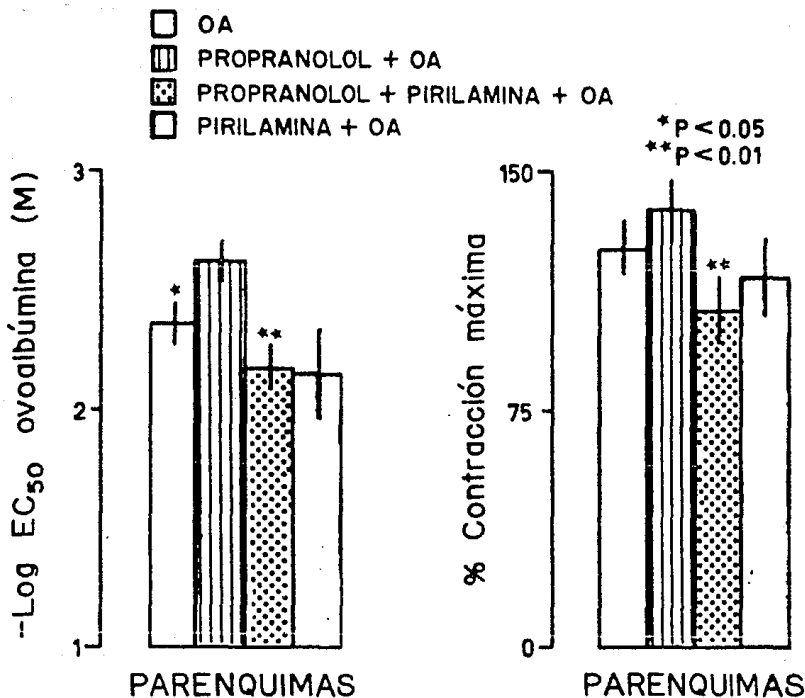


FIGURA 5. Efecto del propranolol en el $-\log CE_{50}$ de ovoalbúmina (OA) y en el porcentaje de contracción máxima del parénquima pulmonar de cobayos asmáticos del grupo "C".