



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO

97
ZED

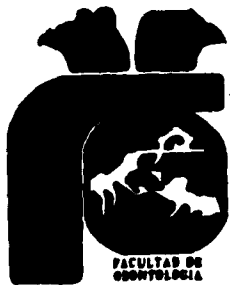
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**MEDIADORES QUIMICOS DE LA
ANAFILAXIA**

VoBo
[Signature]

T E S I S A

QUE PRESENTAN:
MARICELA DIAZ GARDUÑO
LUZ MARIA RIOFRIO ROJAS
PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA



ASESOR: C.D. JOSE TRINIDAD JIMENEZ VAZQUEZ

MEXICO, D. F.

VoBo
[Signature]
18-V-95

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

A mis padres:

Leobardo Díaz N. y

Rosa Ma. Garduño de Díaz.

Por motivarme a continuar en la lucha
a pesar de las dificultades.

A Marco Antonio.

Por su apoyo incondicional.

A Rosa María

Por ser mi primer paciente.

A mi tía Catalina

Por transmitirme su amor a la
profesión.

A mis padres:

**Pedro Riofrío R. y
Leovigilda Rojas de R.**

Por la ayuda y cariño brindados.
Por guiarme en este difícil camino.

A mis hermanas:

Por el apoyo y paciencia que me
dieron.

A mis tíos:

Por creer en mí.

A Salvador y Beatriz

En los que encontré cariño y
comprensión.

Al C.D. José Trinidad Jiménez Vazquez.

Por su paciencia y colaboración para
la realización de este trabajo.

Al Honorable Jurado.

A nuestra Escuela.

<i>INDICE</i>	<i>PAG</i>
INTRODUCCION	4
1 INMUNIDAD	6
2 CELULAS PARTICIPANTES EN LA RESPUESTA INMUNE	9
2.1 MACROFAGOS	9
2.2 LINFOCITOS T	11
2.3 LINFOCITOS B	13
3 CLASIFICACION DE REACCIONES ALERGICAS	16
3.1 HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA	18
3.2 ANTIGENOS	20
3.3 ANAFILOTOXINAS	23
3.4 INMUNOGLOBULINA E (IgE)	25
3.5 BASOFILOS	27
3.6 NEUTROFILOS	28
3.7 EOSINOFILOS	29
3.8 CELULAS CEBADAS	30
4 MEDIADORES QUIMICOS	32
4.1 HISTAMINA	33

4.2	SERO TONINA	36
4.3	FACTORES QUIMIOCTATICOS	38
4.4	EICOSANOIDES	40
4.5	FACTOR DE AGREGACION PLAQUETARIA	44
4.6	HEPARINA	46
4.7	ENZIMAS PRÓTEOLITICAS	47
4.8	CININAS	49
	CONCLUSIONES	52
	BIBLIOGRAFIA	54

INTRODUCCION

La historia contemporánea de la medicina sigue obteniendo nuevas brechas en la investigación de enfermedades recientes o en el tratamiento de las ya conocidas, por lo tanto se ha necesitado la autonomía de disciplinas que se encontraban ligadas a otras áreas. Tal es el caso de la Inmunología que en el comienzo de sus estudios era rama de la bacteriología y de la hematología, pero a través de los años numerosas investigaciones han dado como consecuencia que hoy se le considere como una disciplina por sí misma.

A través de esos mismos estudios se fue conociendo los mecanismos por los cuales el hombre era capaz de resistir ataques de microorganismos, pero también se describió que ésta capacidad del hombre a la que se le dió el nombre de Inmunidad puede causar efectos nocivos y estos a su vez ocasionar una respuesta conocida como Hipersensibilidad, la cual desencadena una serie de reacciones que pueden poner en peligro la vida del hombre. Hasta hace algunos años no se conocían los mecanismos que participaban en esas reacciones, se conocían las manifestaciones que provocaban, como el eritema, pero no se sabía qué las causaba, fue hasta 1967 que se conoció el papel de la IgE, después de intervención de los basófilos y de los mastocitos y luego el descubrimiento de los alérgenos para comenzar a construir el rompecabezas en las reacciones de Hipersensibilidad.

Esto sólo fue el principio de una larga cadena de descubrimientos que aún no termina. Se conocían las partes que intervenían, pero no se explicaba el porqué de las manifestaciones. En 1982 Bergstrom, Samuelsson y Vane presentaron un trabajo que nos encaminaría al porqué de estos síntomas. Los Mediadores Químicos

El presente trabajo se refiere precisamente a esos mediadores, ¿cuales son?, de dónde vienen, ¿qué manifestaciones provocan?

El desarrollo del trabajo abarca desde los conceptos básicos de inmunidad y sus mecanismos, pasando por las clasificaciones de las reacciones alérgicas y finalizando con la explicación detallada de los mediadores que intervienen en la Hipersensibilidad Inmediata.

Agradecemos la colaboración del C. D José Trinidad Jiménez Vazquez para la realización de esta tesina.

1 INMUNIDAD

A la resistencia que presenta un organismo contra el ataque de agentes infecciosos se le conocía como inmunidad del latín *immunis* (libre de impuestos) aunque en la actualidad sabemos que esta no es la única función del sistema inmune pues sus funciones pueden ser tanto perjudiciales, como excesivas. Las primeras suelen causar lo que hoy conocemos como hipersensibilidad y las segundas pueden dar lugar a las llamadas enfermedades autoinmunes. Como consecuencia ha sido necesario el empleo de otra definición que incluya la capacidad que tiene el sistema inmunológico de reconocer lo propio de lo extraño por diversos mecanismos que se encargan de la neutralización eliminación o metabolización de sustancias que pueden causar daños al organismo. Lo anterior se logra por medio de tres funciones que incluyen a la defensa del organismo contra microorganismos o toxinas que desencadenen infecciones. Una segunda función es la de mantener un equilibrio del organismo desechando las células propias del organismo que se encuentran dañadas, alteradas o que sean viejas, a esta función se le denomina homeostasia. La tercera función consiste en ejercer un papel vigilante por si aparecen alteraciones en las células que puedan ser perjudiciales para el organismo, dando señales de alerta para que se lleve a cabo su eliminación. Se ha dividido a la inmunidad en dos tipos: Inmunidad natural que es la que

presenta el individuo sin necesidad de inmunización, y pueden deberse a factores genéticos y raciales, influencias hormonales y a la presencia de anticuerpos naturales por que se presente una infección que aunque no dio manifestaciones si dio lugar a la formación de anticuerpos. Otra forma de que el individuo presente anticuerpos es en la vida fetal, cuando los anticuerpos de la madre pasan por la placenta para llegar a él o cuando ya ha nacido por la ingesta de calostro que también presenta anticuerpos maternos. Al segundo tipo de inmunidad se le ha llamado inmunidad adquirida o inmunidad específica, esta puede llevarse a cabo por dos formas: Exposición al inmunógeno por transferencia de una sustancia preformada de un huésped inmunizado a otro que no lo está. La inmunidad específica desencadena una respuesta inmune que puede estar mediada por dos mecanismos uno conocido como inmunidad humoral mediada por Linfocitos B y otro llamado inmunidad celular derivada de Linfocitos T. Los Linfocitos B actúan a través de la formación de anticuerpos mientras que los T lo hacen por medio de células sensibilizadas. Hablando a grandes rasgos diremos que ambos linfocitos provienen de una célula madre y que para diferenciarse necesitan dirigirse a lugares específicos, en el caso de los Linfocitos T esta diferenciación tiene lugar en el Timo mientras que los B se diferencian en el hígado durante la vida fetal y en la médula después del nacimiento su nombre deriva de la Bolsa de

fabricio órgano presente en las aves que es en donde se descubrió primero su diferenciación pero que no esta presente en el hombre. Después de esta diferenciación, ambos linfocitos circulan en la sangre y pasan a los tejidos linfoides para esperar su activación. Esta activación como veremos más adelante se da como consecuencia de la entrada de un huésped extraño que desencadenara una serie de respuestas.



ocurre se desencadenara una respuesta inmune que puede ser beneficiosa y es lo que se conoce como inmunidad o por el contrario perjudicial conocida como hipersensibilidad. Si no se dirige completamente el macrófago actúa como presentador de antígeno a los Linfocitos T, el macrófago produce una sustancia conocida como Interleucina 1 (IL-1) que estimula la producción de Linfocitos T4, estos a su vez producen otra interleucina, la IL-2 que favorece la producción de Linfocitos E y que también ayudan al macrófago a que se potencialize su acción fagocitaria, hasta aquí es en donde juega su papel en la respuesta inmune.

2.2 LINFOCITOS T

Como ya se menciono los linfocitos provienen de una célula precursora que también da origen a los Linfocitos B y su diferenciación ocurre en el Timo que es el primer órgano linfoide en aparecer en el embrión, cuando ya se diferenciaron los Linfocitos T y los B circulan en la sangre y pasan después al tejido linfoide, bazo y ganglios linfáticos en espera de ser activados por reconocimientos de un antígeno si esto no ocurre vuelve a circular hasta que el antígeno desencadene su activación.

Existen numerosa subpoblaciones de Linfocitos T, desde T1 a T11, los relacionados con las respuestas inmunes son los T4 o auxiliares, los T8 o supresores y las células memoria. Los linfocitos producen una sustancia conocida como Linfocinas entre las cuales están las Interleucina 2 ó IL-2 que interviene en la estimulación de Linfocitos B. La participación de los Linfocitos T esta relacionada con la función ejercida por los macrófagos descrita anteriormente, una vez que el macrófago presente el antígeno a Linfocitos T para que inicie su duplicación formando un clon que actue con el antígeno específico que le dio origen. Para explicarlo con más detalle veremos que los macrófagos estimulan a los linfocitos auxiliares o T4 por medio de la liberación por parte del macrófago de Interleucina 1 (IL-1) al estimularse el T4 se produce la IL-2 que se encarga de estimular la

producción de Linfocitos B, cabe mencionar que sin esta sustancia, solo se producirían cantidades mínimas de Linfocitos B.

La IL-2 además de esta función se encarga de que los macrófagos adquieran una mayor facilidad para fagocitar a los antígenos. Una vez que se ha estimulado la producción de Linfocitos B es necesario el control de esta función y en este mecanismo interviene otro tipo de Linfocitos, los T8 o supresores que poseen receptores para las IL-2 y es esta linfoquina junto con la IL-1 quienes inician el bloqueo de las células auxiliares. El siguiente paso para la elaboración de la respuesta inmune lo llevan a cabo los Linfocitos B que se encargan de la producción de anticuerpos como veremos más adelante.

2.3 LINFOCITOS B

Los linfocitos B se produce en el bazo, que se encuentra en la cavidad abdominal puede tener forma ovoide. El bazo, participa en diversas funciones importantes, en la eliminación de células viejas (especialmente eritrocitos) la fagocitosis de partículas y antígenos transportados por la sangre y la síntesis de inmunoglobulina. El cuerpo del bazo esta cubierto por dos partes, la pulpa roja y la pulpa blanca. La pulpa blanca contiene nódulos o folículos de linfocitos, dentro de la pulpa se forman centros germinales en los cuales se producen linfocitos B. Las amígdalas son tejidos linfoides que contienen linfocitos en su mayoría son tipo B.

Las células más importantes en todos los tejidos linfoides es el linfocitos. Los linfocitos se derivan de linfoblastos (estos se encuentran en la médula ósea) luego penetran en el torrente sanguíneo donde representa gran parte de los leucocitos circulantes. Los leucocitos se clasifican según su tamaño.

La variedad más pequeña mide de 6 a 10 μ m de diámetro, mientras que la mayor mide de 10 a 20 μ m de diámetro. Todos los linfocitos tienen un núcleo redondo, este núcleo es muy voluminoso (en comparación con el citoplasma). Los linfocitos son poco móviles. Su mecanismo locomotor es un estructura de

tipo pseudópodo que le sirve para establecer en contacto con los macrófagos.

La vida de los linfocitos B es de 5 a 7 días el caso de los linfocitos T duran de meses hasta años. La células precursoras de la línea B están presentes en la médula ósea y son fuente de células pre-B. La formación de la molécula de la IgM completa permite clasificar una célula B como inmadura. La IgM producida por linfocitos inmaduros no es secretada, si no que permanece en la superficie celular. Esta es estructuralmente distinta de la IgM presente en la sangre por que tiene varios aminoácidos extra en sus cadenas pesadas, los cuales la anclan a la membrana celular. La célula B madura conserva los receptores del complemento, el receptor Fa y la IgM. Estas primeras células B tienen la capacidad de sintetizar inmunoglobulinas antes de cualquier exposición al antígeno. La célula pre-B se observan en primera instancia en el hígado fetal y más tarde en la médula ósea. También se encuentran células B inmaduras en dicha médula y son detectables en los órganos linfoides periféricos y en la sangre. La inmunoglobulina de la superficie de los linfocitos B se comporta como el receptor específico del antígeno. La técnica revela que esta distribuida en diferentes partes en toda la superficie de la célula B, pero el agregar antígeno empieza acumularse en puntos definidos en forma un conglomerado.

Este proceso se denomina formación de casquete de los linfocitos y procede una desaparición gradual con forme de internaliza el complejo antígeno- inmunoglobulina.

El casquete de los linfocitos es un fenómeno de las células B señala una fase de diferenciación celular cuyo resultado es la formación de células plasmáticas en secreción activa y células de memoria. El estímulo inicial de la conversión de los linfocitos B en células plasmáticas es la reacción de la inmunoglobulina superficial específica con el antígeno, pero la célula B activada no prolifera hasta que queda ocupada por un receptor para el factor de proliferación de las células B (BCGF) talvez se trate de alguna familia de proteínas. El BCGF es producto de las células T. Cuando el factor estimula proliferación de linfocitos B, éstos expresan un segundo receptor, el que corresponde al factor de diferenciación de las células B, ya pasado esto permite la diferenciación de la célula receptora para que se convierta en células plasmáticas y comience la secreción de inmunoglobulina.

3 CLASIFICACION DE REACCIONES ALERGICAS

Como ya se menciono el Sistema Inmunitario no siempre resulta benefico para el hombre por el contrario puede causar dafio tisular por efectos perjudiciales conocidos como Hipersensibilidad. La hipersensibilidad es la reactividad alterada para un antígeno que se dice es suceptible de originar reacciones alergicas cuando un hoesped sensibilizado se expone al antígeno particular que previamente se habia expuesto. Las reacciones de hipersensibilidad puede originarse por respuestas inmunitarias usuales o normales contra un antígeno. Hay algunos antigenos que originan reacciones inmunitarias y que lesionan tejidos. Esto indica que algunos trastornos proviene de algo exterior y no del organismo. Pero muchas de las enfermedades inmunitarias se deben a trastornos homólogos son intrinsecos para los seres humanos. Los trastornos por homólogos resultan de la diferencias geneticas. Los trastornos autólogos surgen de reacciones inmunitarias contra antigenos propios.

CLASIFICACION DE HIPERSENSIBILIDAD Gell y Coombs clasificaron estas reacciones como hipersensibilidad inmediata, el tipo I, tipo II, tipo III y las reacciones tardias tipo IV. En este trabajo se estudiara el tipo I o Anafilaxia.

Tipo I: Tipo anafilactico. En las reacciones de tipo inmediato pueden intervenir diversos mecanismos inmunitarios

pero casi todos tienen una etapa de liberación de sustancias farmacológicamente activas por células mediadoras.

Anafilaxia

La anafilaxia puede producirse por inyectar dosis pequeñas de sustancias que actúan como de antígenos. En el ser humano, la anafilaxia generalizada se presenta con prurito eritema, vómito, calambres abdominales diarrea y disnea. En casos graves el edema laríngeo y el colapso vascular pueden causar la muerte. La anafilaxia puede ser causada por diversos procesos patológicos:

- 1) citotrópico
- 2) de agregado
- 3) citotóxico

Anafilaxia citotrópicas: Este tipo de anafilaxia se fijan a células mediadoras.

Anafilaxia de agregados: es producido después de liberarse el mismo tipo de mediadores pero desencadenada por complejos de antígeno, anticuerpo (reacción tipo III).

Anafilaxia citotóxica: es una reacción de tipo II son los efectos tóxicos de anticuerpos contra células y tejidos.

3.1 HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

La hipersensibilidad inmediata es adquirida a través de la exposición a un alérgeno en particular.

Estas reacciones poseen un gran número de manifestaciones clínicas desde leves hasta reacciones clínicas que ponen en peligro la vida de los pacientes. En el ser humano las reacciones de hipersensibilidad inmediata están mediadas por anticuerpos IgE (también nombrados reagínicos). La patogenia de la hipersensibilidad inmediata empieza con la exposición inicial a ciertos antígenos también llamados alérgenos. El antígeno estimula a la producción de Ig E por las células B, proceso que también requiere de la ayuda de células T. Cuando el antígeno es unido al anticuerpo se adhiere a la superficie de las células cebadas y basófilos, los cuales poseen receptores de alta afinidad de la Ig E. Una vez que la IgE se une a la superficie de las células cebadas, el individuo está preparado para desarrollar la hipersensibilidad. Las reacciones de la hipersensibilidad inmediata son mediadas por mecanismos inmunológicos; cualquiera que sea el antígeno específico responsable de precipitar la respuesta. Cuando el paciente se expone nuevamente al mismo antígeno se origina su fijación a la Ig E, lo que va a iniciar una serie de reacciones que liberan diversos mediadores potente de los que depende el cuadro clínico de la hipersensibilidad.

La liberación del mediador requiere que las moléculas yacentes de la Ig E sobre la superficie de las células cebadas y basófilos estén entrecruzada mediante unión a un antígeno multivalente. El entrecruzamiento de Ig E unida a células, induce una señal de membrana que inicia dos procesos uno conduce a desgranulación de células cebadas con descarga de mediadores primarios y el otro de mediadores secundarios como metabolitos del ácido araquidónico.

MEDIADORES PRIMARIOS: Se encuentran en los gránulos de las células cebadas y contienen 1 Histamina: Ocasiona el aumento de la hipermeabilidad vascular, vasodilatación contracción del músculo liso bronquial 2 Factores quimiotácticos para eosinófilos (ECF-A) y neutrófilos (NCF). 3 Proteasas neutrales que generan otros mediadores inflamatorios.

MEDIADORES SECUNDARIOS:

Estos se generan por reacciones secuenciales de las membranas de células cebadas que activa la fosfolipasa A2. Fosfolipasa A2 es una enzima que actúa sobre los fosfolípidos de membrana para producir ácido araquidónico.

Secuencia de fenómenos que conducen a hipersensibilidad inmediata

3.2 ANTIGENOS

Se ha dado el nombre de antígeno a una molecular que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria desencadenando la producción de anticuerpos y reacciones a ellos por especificidad. Algunos autores mencionan dos términos para referirse a las propiedades antes mencionadas, estos son los de inmunógeno para nombrar a la sustancia que provoca la formación de anticuerpos y por antígeno mencionan a la capacidad de la molécula para reaccionar con los anticuerpos sin que sean ellos los que necesariamente provoquen su formación. La mayor parte de los antígenos son proteínas o polisacáridos pero para que una sustancia se considerada como antígeno necesita de ciertas propiedades tanto físicas como químicas. Entre las más importantes tenemos que se necesita de un peso molecular elevado de 8000 a 10 000 Daltons, aunque existen sustancias de pesos moleculares más bajos conocidas como haptenos que para inducir una respuesta inmune necesitan unirse a otra sustancia que tenga un peso elevado, estas son conocidas como proteínas transportadoras que le ayudaran al hapteno a adquirir un peso adecuado para realizar funciones antigenicas. Aunque los antígenos sean de pesos moleculares alto no significa que toda la sustancia sea la que desencadene una respuesta inmune, existe una parte del antígeno conocida como determinante antigenico o epitope que es la que dará lugar a la respuesta. En el caso del hapteno-

proteína portadora, el hapteno sera el determinante antigénico.

Una segunda condición es que el huésped reconozca como extraño a la sustancia para que pueda desencadenarse una respuesta inmune ya sea perjudicial o benéfica, esto no quiere decir que el antígeno provenga del exterior ya que existen sustancias que son propias de individuo y pueden desencadenar la respuesta. La complejidad en la estructura también es de importancia para el antígeno, ya que a mayor complejidad habrá mayor antigenicidad.

Algunas de las propiedades químicas necesarias son la digestibilidad ya que si el antígeno es fácilmente digerible provocara una respuesta favorable, pero si opone resistencia podrá causar daño tisular.

Otro mecanismo de los cuales depende la respuesta inmunitaria se relacionan con la susceptibilidad del huésped en cuanto a su edad, calidad de nutrición y en la actualidad se habla de factores genéticos. Por último tenemos a la vía de administración, que parecer influir en la rapidez con la que se desencadene una respuesta, conociendose la aplicación tópica, como la forma más rápida de ponerse en contacto con las células inmunocompetentes por lo tanto desencadena más reacciones alérgicas que otras vías. Algunas sustancias conocidas como antígenos son las proteínas, las enzimas, los mariscos, la nuez, la leche, el huevo, el chocolate, veneno

de animales, polen y algunos fármacos como la penicilina que aunque es de peso molecular bajo se une a una proteína portadora para ser antígeno.

Los antígenos se dividen en exógenos y endógenos dependiendo de su origen. Los primeros como su nombre lo indica provienen del exterior como los fármacos, el polen, el pelo de los gatos y algunos contaminantes que pueden provocar infecciones y trastornos inmunitarios.

Como se mencionó anteriormente no todas las sustancias reconocidas como extrañas provienen del exterior, existen antígenos endógenos de los cuales existen tres clases: Xenógenos son los que se encuentran en diferentes especies con características distintas y que dan origen a respuestas que producen anticuerpos. Una segunda clase se conoce como autólogos, el individuo los reconoce como propios y no causan daño pero si se produce alguna circunstancia que los lleve a producir una respuesta inmunogénica el organismo desarrollara la consiguiente respuesta pudiendo causar el mismo individuo daño contra sí y desarrollar lo que se conoce como enfermedades autoinmunes. Por último tenemos a los alógenos que se controlan genéticamente y cuyo papel no se conoce aún con exactitud

3.3 ANAFILATOXINAS

Las anafilatoxinas son el resultado de la fragmentación de tres componentes del Sistema del Complemento. Este sistema está formado por 20 proteínas que se encuentran circulando en el plasma en forma inactiva y, su activación puede darse por dos vías conocidas como, 1) vía alterna y 2) vía clásica. El sistema del complemento tiene a su cargo 3 funciones principales 1) Opsonización de las bacterias para hacerlas más digeribles. Quimiotaxia y activación hormonal como función inflamatoria y Citotoxicidad para provocar la muerte de las células blanco. Su síntesis se lleva a cabo en el hígado, linfocitos y monocitos, su mecanismo de acción a grandes rasgos es el siguiente:

Para la vía clásica la activación comienza en C1 por alguna reacción antígeno-anticuerpo, C1 está compuesta de C1q, C1r, C1s. C1q reconoce al antígeno y activa a C1r y a C1s esta última desencadena la cascada. Para la vía alterna la activación comienza en C3b que se combina con un factor B dando lugar a una molécula C3bBb que amplifica la respuesta. Tanto la vía alterna como la clásica tienen una vía de terminación en común conocida como ataque de membrana por la fijación de C5 y su rotura en C5a y C5b, esta última inicia el ataque de membrana y por consiguiente la muerte de la célula. Cuando se ha activado la cascada se producen diversos péptidos tres de los cuales se conocen como

anafilatoxinas y que derivan de la fragmentación de tres proteínas conocidas como C3, C4 y C5. La fragmentación de C3 tiene lugar por la acción de una convertasa sobre ella que da lugar a C3a una de las anafilatoxinas (AT) y a C3b que se fija a C5 y que por la acción de la convertasa C3 se ve afectada dando lugar a C5a (AT) y a C5b. La tercera anafilatoxina proviene de la rotura de C4 y se denomina C4a aunque es menos potente que C3a y C5a cuyo papel no se conoce con exactitud. Las anafilatoxinas son moléculas que provocan aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso y con excepción de C4a provocan desgranulación de mastocitos y basófilos y más recientemente se ha descubierto que pueden ser factores quimiotácticos principalmente de neutrófilos. Su estudio no es muy completo pero se ha observado que pueden ser inhibidas por la acción de antihistamínicos.

3.4 INMUNOGLOBULINA E (IgE)

Las inmunoglobulinas son proteínas complejas que forman parte de la inmunidad humoral, esto es de la inmunidad mediada por linfocitos B. Todas las inmunoglobulinas poseen características en común como similitudes antigenicas, similitudes estructurales y algunas biológicas. Lo que las hace diferentes es la secuencia de sus aminoácidos lo que permite que su actividad de anticuerpo sea específica. Existen 5 grupos principales de inmunoglobulinas la A, G, M, D y E. Nos ocuparemos principalmente de la IgE ya que es la principal responsable de las reacciones anafilácticas esta inmunoglobulina. Se encuentra en cantidades mínimas, tiene la capacidad de fijarse en la piel lo que le da el nombre de anticuerpo homocitotrópico, tiene capacidad de iniciar reacciones alérgicas y es producida principalmente en el revestimiento de las vías respiratorias y digestivas. Está formada por 4 cadenas; dos pesadas y dos ligeras, en las cadenas pesadas se encuentran las diferencias antigenicas, estas cadenas están unidas por enlaces disulfuros y tienen especificidad, esto es la capacidad de reaccionar con el antígeno que le dio origen.

Para una mejor comprensión de su función se dividió en 3 fragmentos 2 conocidos como Fracción anticuerpo (Fab) y el otro llamado Fracción cristalizante o Fc se ha observado que es esta fracción lo que le da la propiedad de anticuerpo ya

que si esta se destruye la inmunoglobulina pierde toda su capacidad. Su papel en las reacciones de hipersensibilidad lo lleva acabo por su enorme afinidad a los basófilos y a las células cebadas por los receptores que estos poseen. Cuando se produce esta fijación se da lugar a la desgranulación de estas células con la consiguiente liberación de mediadores químicos que explicaremos más adelante. Su producción esta mediada por los linfocitos B, en estudios recientes se ha comprobado que la prostaglandina E estimula a los linfocitos B para que a su vez produzcan a esta inmunoglobulina.

También se ha encontrado en niños con VIH niveles altos de IgE que pueden estar relacionados con el progreso de la enfermedad pero se desconoce que produce tal aumento. Los estudios sobre la producción de IgE han ido avanzando progresivamente gracias a la aplicación de modelos de estudio como los ratones con SCID (inmunodeficiencia severa combinada) que son un excelente modelo para el estudio de sistema inmune en vivo y para seguir la producción de IgE.

3.5 BASOFILOS

Los basófilos son uno de los tipos de glóbulo blancos, constituyendo sólo el 0.5% de los leucocitos en sangre, se distinguen por contener gran cantidad de gránulos que pueden liberar heparina. Los basófilos son conocidos como células mediadoras, por que participan en la liberación de sustancia químicas como respuesta a reacciones inmunitarias, como un ejemplo de dichas sustancias tenemos a la histamina y a la serotonina dichas sustancias influyen en el aumento de la permeabilidad vascular y en la contracción del musculoso. Debido a estas funciones, los basófilos juegan un papel importante en ciertas reacciones alérgicas, esto se debe a que los basófilos muestran afinidad con la IgE que es el anticuerpo causante de las reacciones alérgicas, lo que lleva a la formación de anticuerpos específicos para el antígeno correspondiente. Cuando el individuo vuelve a tener contacto con el antígeno se produce la desgranulación de los basófilos y la ruptura de las membranas de los gránulos y de la célula por lo consiguiente la liberación de los mediadores químicos.

3.7 EOSINOFILOS

Forman parte de la serie granulocítica y junto con los neutrófilos tienen actividad fagocítica, al igual que los linfocitos, los eosinófilos, junto con los otros dos tipos de leucocitos provienen de una célula madre, su maduración se lleva a cabo en la médula ósea en un plazo de tres a seis días y después se encuentran circulando en la sangre, constituyen un porcentaje menor que los neutrófilos pero mayor al de los basófilos. Su estructura se componen en su etapa inmadura de gránulos primarios que al madurar se transforman en gránulos citoplasmáticos los cuales poseen la característica de ser voluminosos, estos gránulos contienen a la EBP (proteína básica eosinófila) que les confiere la propiedad de ser tóxicos a algunos microorganismos. El papel que desempeñan en las reacciones alérgicas no ha sido antagonizando algunos mediadores químicos. Su activación al lugar de la lesión se lleva por la regulación de una serie de mecanismos entre los que tenemos a Factor quimiotáctico de anafilaxia (ECF-A) que explicaremos más adelante y que es liberado por células cebadas y basófilos aunque hoy también se ha comprobado que los neutrófilos pueden liberar este factor quimiotáctico. Aún con todo esto falta mucho por descubrir acerca de el papel exacto en las reacciones alérgicas por parte de los eosinófilos.

3.8 CELULAS CEBADAS

Las células cebadas, al igual que la mayor parte de los demás tipos de tejidos conectivo, se diferencian a partir de células mesenquimatosas durante el desarrollo embrionario. Las células no granulares como ejemplo. En este caso se discute la célula de origen Maximo otros autores propusieron hace muchos años que algunas de las células de tejido conectivo que guardan íntima relación con los vasos sanguíneos en adultos tienen muchas de las potencialidades de desarrollo del mesénquima embrionario. Estas células indiferenciadas parecen la fuente más probable de las células cebadas en el tejido conectivo del adulto. En la mayor parte de los tejidos, las células cebadas se encuentran alrededor de los vasos sanguíneos. La proliferación de las células cebadas provenientes de mucosas depende de células T; aunque se han hecho estudios donde se comprueba que las células cebadas del tejido conectivo se ha mantenido en capas de fibroblastos y en ausencia de linfocitos T. Otra diferencia observada es respecto a la inhibición de la desgranulación por medicamentos. La teofilina y el cromoglicato sódico inhiben la liberación de histamina de las células cebadas del tejido conectivo, no así las provenientes de mucosas. No sólo las células cebadas expresan receptores para la IgE, también los linfocitos T y los monocitos los poseen, y son notables en individuos atópicos (personas con disposición genética para presentar trastornos inmunitarios).

En los macrófagos alveolares, los receptores para IgE que se encuentran sensibilizados con la globulina y reaccionan con el alérgeno, propiciando la liberación de enzimas. Las células cebadas y los basófilos tienen sobre su superficie receptores adrenérgicos (alfa y beta) y colinérgicos (delta) que responden en consecuencia estímulos que los activan o bloquean. El estímulo de receptores beta adrenérgicos a través del sistema simpático da como resultado un aumento en el nivel de Adenosin monofosfato cíclico (AMPc) intracelular que disminuye la liberación de mediadores. Los receptores delta colinérgicos promueven, a través del sistema parasimpático, un ascenso de los niveles de Guanosin monofosfato cíclico (GMPc) y la liberación de mediadores. En condiciones normales se establece un balance entre los niveles de AMPc y GMPc que controla la liberación de estas sustancias. Una proteína básica contenida en gránulos de los neutrófilos puede actuar de manera similar y provoca desgranulación de células cebadas. Dado que la proteína es liberada por los neutrófilos durante su interacción con complejos inmunitarios, también la permeabilidad vascular.

La estimulación de las membranas de las células cebadas por estos diversos agentes actúan enzimas celulares (esterasas) y, por un proceso que requiere energía metabólica de la célula cebada, se libera hacia el medio extracelular.

4 MEDIADORES QUIMICOS

Las manifestaciones que se producen en las reacciones alérgicas no son producidas por el alérgeno que dio origen a la respuesta de hipersensibilidad, esto sólo desencadena en un individuo previamente sensibilizado la liberación de sustancias que se encuentran principalmente en los basófilos y mastocitos y que se conocen como mediadores químicos.

El descubrimiento de estos mediadores llevo a entender mejor la patogenia de las alergias y aunque todavía falta mucho por conocer a cerca de sus funciones, se a avanzado a pasos agigantados en su estudio. Podemos dividir a los mediadores químicos en dos clases. La primera se refiere a los que se encuentran presentes en los basófilos y mastocitos conocidos como mediadores químicos preformados y que sólo esperan su liberación entre ellos tenemos a la Histamina, la serotonina y al ECF-A o factor quimiotáctico de eosinófilos. El segundo grupo se conoce como sintetizados e incluye a los leucotrienos, prostaglandinas, cininas y al PAF o factor de agregación plaquetaria. Se les denomino así por que se encuentran en el organismo en forma de precursores y para actuar como mediadores necesitan transformarse. A continuación veremos con mayor detalle las funciones de cada uno de los mediadores.

4.1 HISTAMINA

La histamina es uno de los principales mediadores de reacciones de la hipersensibilidad de tipo inmediato. Se encuentra almacenada en los mastocitos y basófilos principales, en los que esta unida a la proteína y propioglicano de la matriz de los granulos.

La histamina se encuentra almacenada en los mastocitos y en las células basófilas, aunque una parte se encuentra fuera en particular el hipotálamo.

Se sintetiza intracelularmente a partir de la amino-ácido L-histidina, mediante la L-histidina descarboxilasa, enzima que tiene mayor afinidad por la L-histidina, que la L-dopa-descarboxilasa, aunque este también puede sintetizar histamina. La histamina para que pueda ser liberada tiene que pasar la membrana granular y la celular. Puede ser liberada de manera citotóxica (la histamina rompe las dos membranas) o es de tipo exocitótico el que es cuando contenido de la histamina sale de manera que no daña las membranas. Esto es su función fisiológica de manera normal pero cuando hay una patología como en el caso de la hipersensibilidad inmediata la histamina es liberada de manera más explosiva. Son muchos los agentes físicos y químicos que producen la liberación de la histamina. El calor, las radiaciones, el frío, los traumas son algunos ejemplos. Entre los químicos tenemos a:

- Agentes sensibilizantes: Antígeno cuya actividad depende del receptor para la IgE - Sustancias que lesionan tejidos
- Enzimas proteolíticas tripsina, fosfolipasa A2

Todos estos agentes químicos desencadenan el aumento de la concentración de calcio, que es necesario para provocar el fenómeno de la exocitosis. Los agentes que catalizan el calcio son los mastocitos para la liberación de histamina se lleva a cabo por dos formas: . facilita la penetración al espacio extracelular dependiendo de la respuesta liberada y el agente liberador hacen a la membrana más permeable. Promoviendo su movilización de los depósitos intracelulares. Se realiza con independencia del calcio extracelular. La histamina tiene una gran variedad de acciones en distintas células y órganos posee tres tipos de receptores: Receptor histamínico H1 se encuentra en la membrana de células musculares lisas de vasos, bronquios y tracto gastrointestinal, en el tejido de conducción del corazón en algunas células secretoras y en terminaciones de nervios sensitivos. Receptores H2 se encuentra en la membrana de la célula parietales de la mucosa gástrica, en células musculares lisas de vasos, células miocárdicas y del nodo sinusal, en leucocitos y en los propios mastocitos y células basófilas. (donde actúan como autoreceptores).

Los receptores H3 se encuentran en el sistema nervioso central que parecen ser autoreceptores presinápticos. Tienen

receptores para H1 y H2. Los receptores H3 se saben que producen el prurrito en la hipersensibilidad inmediata por sus receptores presinapticos.

La estimulación de receptores H1 produce la liberación de calcio mediada por la activación del metabolismo de los fosfoinositidos. En el músculo liso, la liberación de calcio genera la activación de la cinasa.

La estimulación de receptores H2 está intimamente relacionada con la activación de la adenililciclase y la formación de AMPc.

El receptor H3 no se conoce todavía aunque se propuso una acción inhibidora de la adenililciclase.

4.2 SEROTONINA

(5 HIDROXITRIPTAMINA)

Es una amina compuesta por un anillo indólico y una cadena lateral etilamina, ha sido descubierta en las células cebadas y en las plaquetas de la mayor parte de las especies. También se encuentra en el cerebro y la mucosa gástrica. Se sintetiza la lleva a cabo a partir del aminoácido L-triptófano que proviene de la dieta y es captado por la célula. La serotonina es liberada por diferentes estímulos: neuronal, químicos y mecánicos. Por medio de estos estímulos pasa a la sangre, donde es captado por el hígado y el endotelio vascular donde es transformada por la monoaminoxidasa y aldehído-deshidrogenasa en ácido 5 hidroxindolacético. Lo que escapa en esta captación se incorpora en las plaquetas. En el sistema nervioso central las neuronas serotoninérgicas sintetizan su propia serotonina a partir del L-triptófano; la enzima triptófano-hidroxilasas constituyen el mercado específico de dichas neuronas. La amina es liberada en la terminación nerviosa por despolarización y entrada de calcio en la terminal sináptica. Una vez que se ha liberado, parte actúa sobre receptores, otra parte en el espacio extracelular y otra es recaptada por la propia terminación nerviosa. La serotonina es metabolizada por la monoaminoxidasa y la aldehído-deshidrogenasa para convertirse en ácido 5-hidroxindolacético que se esparsa al espacio extracelular.

La serotonina produce un aumento de permeabilidad vascular dilatación capilar y contracción del músculo liso.

Es un neurotransmisor y recientemente se ha sugerido que era un posible estímulo para algunas células inflamatorias, así como para neuronas y células musculares lisas.

4.3 FACTORES QUIMIOTACTICOS

Se les llama factores quimiotacticos a las sustancias que tienen la propiedad de atraer células como eosinófilos, neutrófilos, basófilos y macrófagos al lugar donde sean requeridas. Los factores Quimiotacticos más importantes en la anafilaxia son el ECF-A (factor quimiotactico para eosinófilos) y el FQN (factor quimiotactico para neutrófilos.) Los factores quimiotacticos para basófilos y macrófagos intervienen en las reacciones de Hipersensibilidad tardía como mediadores químicos principales por lo que sólo mencionaremos a los ECF-A y el FQN.

ECF-A

El ECF-A también conocido como factor quimiotactico eosinófilo es un mediador preformado que se encuentra en los gránulos de las células cebadas y de los basófilos, es de peso molecular bajo formado por dos tetrapeptidos. La principal función que se conoce más que producir vasodilatación o broncoconstricción consiste en atraer al lugar de lesión tisular células eosinófilas cuya función (como se menciona anteriormente) consistiría en la fagocitosis de los complejos antígeno-anticuerpo y en una función que regule la liberación de otros mediadores como los leucotrienos que son inactivados por la arilsulfatasa un producto liberado por los eosinófilos, además de producir

histaminasa que degrada a la histamina y fosfolipasa D que degrada al PAF.

FGN

Es otro factor quimiotactico que atrae a los neutrofilos y al igual que el ECF-A se encuentra presente en las células cebadas. Contienen mieloperoxidasa, fosfatas ácida, hidrolasa acida, fosfatasa alcalina, lizosima y aminopeptidasa estas sustancias que liberan son de gran importancia proque atraves de ellas los neutrofilios fagocitan y eliminan a los microorganismos. Poseen adherencia para los complejos Antigeno-Anticuerpo con la finalidad de fagocitarlo después. Se ha descubierto que la estimulación de los neutrófilos libera radicales de oxigeno que pueden ser causa de alta toxicidad para destruir a las células, así mismo los radicales de Oxigeno causan rompimiento o inhibición de los leucotrienos.

4.4 EICOSANOIDES

Se nombran eicosanoides a un grupo de sustancias (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos y algunos otros aunque sólo nos referiremos a estos) de acciones fisiológicas diversas, que poseen la característica común de ser sintetizadas a partir de ácidos grasos. El ácido araquidónico deriva del metabolismo del ácido linoleico se almacena formando parte de los fosfolípidos de la membrana celular. Su liberación se produce como respuesta a numerosos estímulos físicos y químicos o mecánicos y es metabolizado por 2 sistemas enzimáticos:

a) Ciclooxygenasa de la cual proceden las prostaglandinas, los tromboxanos y la prostaciclina. b) Lipooxygenasa que median la producción de los leucotrienos

Los leucotrienos (LT) son sustancias que carecen de anillos. Su nombre deriva de su estructura química y del hecho de que su síntesis se realiza mayormente en los leucocitos. El sitio de oxidación inicial es el carbono 5, por lo que derivan del ácido 5-hidroperoxi-eicosa-tetraenoico (5-HPETE) y se denominan LTA₄, LTB₄; con oxidación 12 (12-HPETE) y 15 (15-HPETE). Se metaboliza en una variedad de células humanas incluyendo neutrófilos. El LTA₄ puede ser metabolizado a LTB₄ por la enzima LTA₄ hidrolasa, el LTB₄ es un potente mediador de inflamación que induce a la quimiotaxis de células inflamatorias, a la adherencia y estimulación, tiene

también efectos inmunorreguladores en células T y B. Su papel en las enfermedades inmunitarias no es muy conocido pero se sabe que produce una respuesta inflamatoria intensa en las vías aéreas de los pacientes la inhibición específica de la síntesis LTB₄ es un importante beneficio clínico en el tratamiento en humanos. La hidrolasa LTA₄ no ha sido considerada extensivamente como un sitio de bloqueo de las síntesis de los leucotrienos porque algunos investigadores dicen que la inhibición de esta enzima puede favorecer la formación LTC₄ con los mismos efectos. LTA₄ tiene un pH 8 (es inactivada por un sustrato covalente). Tiene una estructura similar a la familia de la enzima aminopeptidasa se dice que contiene metalproteínasa con actividad intrínseca aminopeptidasa. Estudios actuales hacen demostrado que esta enzima bifuncional en forma pura puede ser desactivada por inhibidores de metal proteínasa que incluye al bestatil y al captopril, utilizando enzimas recombinantes de neutrofilos. El captopril ha mostrado inhibir la actividad de la hidrolasa. El CTA₄ también es un inhibidor de la actividad aminoacida de esta enzima. El captopril inhibe la síntesis de LTB₄ pero sus efectos en la inhibición de la amino peptidasa no son tan potentes.

Prostaglandinas (PG) Las prostaglandinas (PG) los tromboxanos y las prostaciclina están formados de un anillo ciclo pentano y dos cadenas laterales.

Las prostaglandinas se sintetizan en los tejidos a partir de ácidos grasos insaturados de cadena larga. El ácido araquidónico es un componente de los fosfolípidos de la membrana plasmática y puede ser liberado por la enzima fosforilasa A2. Las reacciones son catalizadas por sistemas enzimáticos que pueden extraerse de las vesículas seminales y de muy diversos tejidos. Las prostaglandinas se forman a partir de células y tejidos intactos empleando extractos, los cultivos de células carcinomatosas generan cantidades mucho mayores de prostaglandinas (principalmente PGE2) que los cultivos de células normales. La síntesis de prostaglandinas se puede inhibir por sustratos. La formación de prostaglandinas se limita automáticamente, por medio de ellos algunos ejemplos son:

Sustratos análogos: inhiben la síntesis estableciendo competencia por los lugares activos de las enzimas. La PGE2 y la prostaciclina no afectan en sí la permeabilidad vascular, pero potencializan la formación de edema al incrementar el efecto de aumento de la permeabilidad de otros mediadores como la histamina. Esto puede originarse de su capacidad para incrementar el flujo de sangre hacia el área inflamada.

TROMBOXANO A2

Los tromboxanos se aislaron por primera vez de las plaquetas

de la sangre también (se denomina trombocitos) son producidos por la plaquetas .

La PGH2 da origen a dos compuestos inestables y muy potentes estos son:

El tromboxano A2 (TxA2) se crea por el tromboxano-sintetasa y se metaboliza rápidamente ($T_{1/2} < 3 \text{ min}$).

Tromboxano B2 (TxB2) es menos potente pero es más estable químicamente, la prostaciclina o PGI20 es consecuencia de la prostaciclina sintetasa y también se hidroliza con rapidez ($T_{1/2} < 3 \text{ min}$).

El tromboxano actúa en el músculo liso bronquial, gastrointestinal y vascular como constrictor. En el sistema cardiovascular actúa como un vasoconstrictor. En la sangre hay un gran aumento en la agregación plaquetaria. En el sistema venal hay una disminución en el flujo sanguíneo.

4.5 FACTOR DE AGREGACION PLAQUETARIA

Factor de Agregación Plaquetaria es otro mediadores químicos preformado que deriva de los lípidos de la membrana. Su producción se debe a diversos estímulos uno de los cuales es la reacción Ag-Ac. El PAF fue identificado en 1972, pero su características químicas fue hasta 1979, desde entonces se le han atribuido una serie de actividades por lo que se considera una mol variable. El PAF es un potente proinflamatorio sintetizado por neutrofilos, macrófagos, eosinofilos y plaquetas aunque en la actualidad se ha encontrado que los linfocitos T y los B poseen receptores para PAF. Su producción se debe a diversos estímulos uno de los cuales es la interacción de Ag con Ac y seda por 2 mecanismos. El primero constante en la participación de la fosfolipasa A2 sobre un precursor para dar lugar a liso PAF. Esta acción libera un ácido graso que en la actualidad se supone es el ac araquidonico que dará lugar a las prostaglandinas y leucotrienos y libera también acetil transferosa que da lugar al PAF.

En la actualidad se menciona que el PAF induce la fosforilación y activación de la fosfolipasa esto ocurre por interacción de PAF con linfocitos B. Esto ha sido de gran importancia para una mejor comprensión de las funciones en las que participan. Otra de las propiedades atribuidas al PAF es sobre los basofilos y sobre otras células para liberar

mediadores químicos aunque este papel todavía no es muy claro ya que algunos autores indica que esta actividad sólo se da en las células de pacientes asmáticos y con la presencia de citocalcina B otros dicen que la liberación se puede dar en sujetos normales y alérgicos in la presencia de citocalcina B y otros más que demuestran que la liberación sólo se da cuando las células han sido preparado con citocinos con las interleucina 3 (IL-3) o la interleucina 5 (IL-5). El otro mecanismo para formación de PAF es la acción de acetiltransferasa sobre el precursor alquilisoglicerofosfato que produce a fosfodrolasa, y a la colinfosfotransferasa que da lugar a PAF. El PAF produce quimiotaxis y agregación de polimorfonucleares, monocitos, disminuye la producción de IL-2, es un vasodilatador, disminuye las resistencias periféricas total y en algunos lugares produce vasoconstricción y también puede producir liberación de histamina..

4.6 HEPARINA

Perteneciente a los glucosaminoglicanos se encuentra presente en los gránulos de las células cebadas y los basófilos además de encontrarse también en hígado, pulmón y en el intestino. La heparina presente en los basófilos es la causante del efecto tintoreo de ellos y su peso oscila entre 16 000 y 12 000 mg. Es un medio de fijación para la histamina en los mastocitos y sus funciones incluyen la de ser anticoagulante, inhibir el complemento y la activación de la tripsina. La función anticoagulante ha sido comprobada *in vitro* y también *in vivo*, se ha observado que altera la hemostasia por diversas acciones destacando la fijación de la antitrombina III (AT III) con la consiguiente activación de ella, también altera la función plaquetaria. El mecanismo de acción anticoagulante se lleva a cabo por la aceleración del proceso en el que la arginina actúa sobre la serina para que la AT III neutralice a la trombina y a los factores Xa, IXa, XIa y XIIa y a la calicreína. Estas acciones pueden ser inhibidas por las plaquetas que fijan el factor Xa y la protegen de la heparina, también por el factor 4 que es una proteína plaquetaria que neutraliza a la heparina. La fibrina también ayuda a proteger a la trombina de la acción de AT III. Su acción sobre la activación de la tripsina da lugar a la formación de cininas.

4.7 ENZIMAS PROTEOLITICAS

TRIPTASA-QUINOTRIPTASA

Son enzimas proteolíticas que tienen la capacidad de fragmentar la cadena peptídica provienen de las células cebadas y basófilos. Pueden conducir a las reacciones de fase tardía causando vasodilatación, permeabilidad aumentada y se usa como terapia antitusígena por que hace más fluida la secreción fibrinosa o hemorrágica aunque no son muy empleadas porque pueden causar también broncoespasmo. Su función dentro las reacciones alérgicas no ha sido comprobada en vivo y se dice que actúa en la activación de Complemento porque produce convertasa C3. Una vez producida esta convertasa va a fragmentar a la proteína C3 dividiéndola en 2 péptidos denominados C3a que como ya vimos es una anafilatoxina capaz de producir aumento de permeabilidad vascular y contracción del músculo liso, el 2º péptido llamado C3b se une a una célula blanca. La Convertasa C3 puede fragmentar también a C5 como convertasa C5 y dividirla en C5a y C5b, la acción de C5a es también de anafilatoxina. Otra función de las enzimas proteolíticas es la que ejercen sobre las proteínas plasmáticas para generar cininas vasoactivas. Esta función se lleva a cabo por la activación de las enzimas sobre precalicreínas que se encuentran en forma inactiva y que dan lugar a una serie de reacciones cuyo producto final son la Bradicinina y calcidina. Esta función puede ser inhibida por

la macroglobulina o por la antritipsina que evita que la enzima actúe para desencadenar la reacción. Pero como ya se mencionó todas estas funciones no se han comprobado en vivo, por lo que su estudio es aún escaso.

4.8 CININAS

Pertenecen a los mediadores químicos que necesitan ser sintetizados para ejercer su acción, son polipéptidos con 8 a 12 unidades de aminoácidos, se forman en los tejidos y en el plasma su nombre deriva de la intensa actividad sobre el músculo liso.

El precursor que les da origen se denomina cininogeno que proviene de una fracción globulina. Entre las principales cininas tenemos a la Bradicinina descubierta en 1949, se le denominó así por que provocaba una reacción lenta en el ileon del cobayo. Otra cinina se conoce como Calidina o Lys-Bradicina. Para que el cininogeno de origen a cualquiera de las cininas se necesita que interactue una enzima que se conoce como calicreína. Existen dos tipos; calicreína plasmática y calicreína tisular. La Bradicinina se origina de la interacción del cininogeno de peso molecular elevado y la calicreína plasmática mientras que la calidina se origina del cininogeno de peso mol alto o bajo y la calicreína tisular. Ahora bien explicaremos el mecanismo que ocurre. Para que se produzca la activación de calicreína, se necesita que haya acción de proteasas sobre una precalicreína, la proteasa que desencadena la reacción se conoce como factor Hagerman esta actúa sobre la precalicreína plasmática que se une la cininogeno de alto peso molecular y da lugar al Bradicinina.

Algo similar ocurre con la formación de calidina solo que todavía no se conoce la proteasa que activa a la precalicreina tisular. Este mecanismo necesita de un sistema que controle su producción y esta formado por inhibidores de proteasas como las 2 macroglobulina y el inhibidor del 1er componente del complemento. Además existen cininasas que degradan a las cininas rápidamente. Su acción es ejercida por receptores B1 y B2. Los receptores B1 se encuentran principalmente en las grandes venas mientras que los B2 están en las arteriolas, en la circulación muscular esquelética, renal, cutánea, en las venulas, en el musculo liso vascular y en las terminaciones nerviosas. En las reacciones de Hipersensibilidad la Bradicinina es activada por la reacción de Antígeno-Anticuerpo, su liberación produce vasodilatación en los lugares donde hay receptores B2, esta dilatación produce un descenso de PA taquicardia refleja. Aumenta la permeabilidad vascular, en el musculo liso produce broncoconstricción y en las terminaciones nerviosas provocan dolor.

CONCLUSIONES

Hemos visto que la anafilaxia es uno de los efectos perjudiciales de la inmunidad. Es causa del daño tisular en el hombre y las manifestaciones clínicas que se presentan pueden provocar desde rash cutáneo hasta la muerte del individuo si no son debidamente tratadas. Los signos y síntomas provocados como ya hemos hablado por mediadores químicos, su estudio ha representado un gran paso para la aplicación de terapias que ayudan a prevenir las respuestas alérgicas que puedan llegar a desencadenarse. Como conclusiones podemos obtener que es necesario.

1. Investigar mucho más acerca de los diversos mediadores existente para evitar su activación. 2. Descubrir nuevos fármacos para inhibir la acción de los mediadores si se llega a desencadenar su liberación. 3. En caso que se haya presentado la respuesta alérgica suprimir el alérgeno que lo provocó y emplear drogas selectivas.

Como conclusión final sea considerado que como aún falta mucho por descubrir para la utilización de fármacos que detengan o inhiban la desgranulación de los Mediadores Químicos y como consecuencia de las manifestaciones clínicas que se presentan, lo mejor que hoy podemos hacer para evitar las respuestas alérgicas es la prevención.

Esta prevención la lograremos basandonos principalmente es una buena y completa historia clinica que nos aporte datos que nos lleven a conocer antecedentes familiares y personales de posibles alergias.

Evitar el contacto con posibles alergenos y dosis continuamente repetidas de un mismo farmaco, pero sobre todo como Cirujanos Dentistas debemos conocer los diferentes grupos farmacologicos.

BIBLIOGRAFIA

B. JF, Stratis AV, Bach MA, y col. Inmunología. Edit. Limusa, p.p. 908. 1984.

Barret JT. Inmunología Médica. Edit. Interamericana, p. p. 464, 1990.

Bellanti JA. Inmunología. Edit. Interamericana, p. p. 662, 1986.

Bor-Luen C, Chen-Cheng C, Han-Jen D. y col. Establishment of human IgE system in severe combined immunodeficient mice with peripheal blood mong nuclear cells from asthmatic children. J Allergy Clin. Immunol. 95:69-76. 1995.

Browan B. Rad J. Farmacología Bases Químicas y Patológicas. Edit. Interamericana, p. p. 3230, 1984.

Columbo M. Horowitz Em. Kagey-Sobotka A. y col. Histamina release from -- human basophils induced by platelet activating factor: The role of extracellular calcium, Interleukin-3, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. J. Allergy Clin. Immunol. 95:565-73. 1995.

Cortés JL. Alergia e Inmunología en la Clínica. Edit. Clínica de Alergia, S.A., pp. 867. 1979.

Flores J. Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Edit. Salvat, -- p. p. 1216. 1992.

González DS. Mecanismos Inmunológicos de sensibilidad intrauterina. *Inmunología*. 30:15-17. 1990.

Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. Edit. Interamericana, p. p. -- 1051. 1992.

Kurivilla A. Pielop C. Shearer WT. y col. Platelet Activating Factor Induces the Tyrosine Phosphorylation and Activation of Phospholipase C- α 1, Fyn and Lyn Kinases, and Phosphatidylinositol 3 Kinase in a Human B cell Line. *The Journal of Immunology*. 153:543-33-5440. 1994.

Lockey RF. Bukante SC. Fundamentos de Inmunología y Alergia. Edit. Interamericana. p. p. 364. 1989.

Robbins LS, Vinay K. Patología Humana. Edit. Interamericana. p. p. 798. 1985.

Roitt IM. Brostoff J. Male DK. *Inmunología*. Edit. Salvat, 19, 1-19.20. 1991.

Ropper RL. Brown DM. Phipps RP. Prostaglandin E2 Promotes B Lymphocytes Ig Isotype Switching to IgE. *The Journal of Immunology*. 154:162-170. 1995.

Smith L. Read W. Does refining the histamine bronchoprovocation test -- improve our ability to diagnose asthma?. *Annals of Allergy*. 73:1-2. 1994.

Shindo K. Baler J. Munafo DA, y col. Captopril inhibits neutrophil synthesis of Leukotriene B4 in Vitro and in Vivo. The Journal of Immunology. -- 153:5730-5758. 1994.

Vega A. Cabañas R, Contreras J. y col. Anaphylaxis to Methotrexate a possible IgE-mediated mechanism. J. Allergy Clin. Immunol. 94:268-270. 1994.

Viganó A. Principi N. Crupi L. y col. Elevation of IgE in HIV-infected children and its correlation with the progression of disease. J. Allergy Clin. Immunol. 95:627-32. 1995.

