



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



## FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Manejo farmacológico de la inflamación con enzimas en  
atención odontológica.

*TESINA*

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

ERIK RENÉ DE LA SERNA MEDINA

TUTOR: M.C. JOSÉ LUIS BECERRA BELTRÁN

ASESOR: Mtro. CRUZ HECTOR MAGAÑA MEDINA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

Tabla de contenido	
<b>Etiología</b> .....	3
<b>Inflamación</b> .....	5
<b>Moléculas reguladoras de la inflamación</b> .....	7
<b>Citosinas</b> .....	7
<b>Quimiocinas</b> .....	8
<b>Sustancia p</b> .....	9
<b>Prostaglandinas</b> .....	10
<b>Inflamación aguda</b> .....	10
<b>Células y tejidos del sistema inmunitario</b> .....	12
<b>Inflamación crónica</b> .....	18
<b>Reconocimiento de antígenos</b> .....	19
<b>Anticuerpos y antígenos</b> .....	21
<b>Maduración, activación y regulación de los linfocitos</b> .....	26
<b>Componentes de la sangre</b> .....	28
<b>Proceso Fibrinolítico</b> .....	33
<b>Medicamentos enzimáticos</b> .....	35
<b>Introducción</b> .....	36
<b>Mecanismo de acción</b> .....	37
<b>Danzen</b> .....	41
<b>Farmacocinética</b> .....	43
<b>Farmacodinamia</b> .....	45
<b>Especificaciones</b> .....	46
<b>Modelo de atención odontológico</b> .....	48
<b>Bibliografía</b> .....	51

## **Introducción**

La inflamación es un proceso complejo e interesante, que se presenta como respuesta tanto a infecciones como a lesiones de tejidos generados por una diversidad de estímulos.

Durante el proceso inflamatorio se modifican las funciones de casi todos los sistemas del cuerpo. En ciertos tipos de inflamación, es la respuesta adaptativa quien origina y perpetúa el proceso inflamatorio.

En años recientes se han estudiado y propuesto diversos índices de inflamación basados en las células periféricas para identificar a pacientes con riesgo alto de mortalidad, principalmente en las situaciones en las que es difícil utilizar los índices clínico-patológicos tradicionales.

Diversos estudios evaluaron el papel de estas escalas, algunos, como la razón neutrófilo/linfocito (recuento absoluto de neutrófilos/recuento absoluto de linfocitos, RNL), plaqueta/linfocito (recuento de plaquetas/número absoluto de linfocitos, RPL), albúmina/linfocito (índice pronóstico nutricional) y proteína C reactiva se han estudiado como predictores de inflamación, disfunción endotelial, riesgo cardiovascular, mortalidad, supervivencia y recurrencia en cáncer. (1)

La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. Aunque

dolorosa, la inflamación es normalmente una respuesta reparadora, un proceso que implica un enorme gasto de energía metabólica.

Cuando a nivel periférico se establece una lesión tisular, se ponen en marcha una serie de mediadores de la inflamación, que son los desencadenantes de los síntomas de la misma, uno de ellos es el dolor.

Sea cual sea el estímulo inicial, la reacción inflamatoria clásica consta en calor, dolor, rubor y tumefacción (hinchazón). Así mismo, el edema posquirúrgico es una reacción fisiológica tras la agresión quirúrgica, principalmente si ha existido resección ósea. (2)

Por otro lado entendamos que las enzimas proteolíticas como el Danzen o Ribotripsin son útiles en el tratamiento de la reabsorción de hematomas, reducción de la inflamación y edema posoperatorio y trastornos asociados a la reducción de la velocidad de la sangre.

### **Objetivo**

Desarrollar un modelo farmacológico en atención odontológica de la inflamación. Así como realizar una revisión bibliográfica sobre el uso, efectividad y características de los fármacos enzimáticos.

### **Etiología**

La inmunidad se define como la resistencia a la enfermedad, en concreto a las enfermedades infecciosas. El conjunto de células, tejidos y moléculas que media la resistencia a las infecciones se llama sistema inmunitario y la reacción coordinada de estas células y moléculas a los microbios infecciosos es la respuesta inmunitaria.

La inmunología es el estudio del sistema inmunitario, incluidas sus respuestas a los microbios patógenos y los tejidos dañados, así como su participación en la enfermedad.

La función fisiológica más importante del sistema inmunitario es evitar las infecciones potenciales y erradicar las ya establecidas.  
(3)

Existen alimentos que estimulan la inflamación dadas sus características irritantes o tóxicas y alimentos que detienen la inflamación ya que activan genes que frenan este proceso. Por otro lado, alimentos antioxidantes tendrían también un efecto de control de la inflamación neutralizando ciertos radicales libres que actuarían como señal de inicio del proceso inflamatorio.

Estrés físico (calor, frío, rayos UV, presión): las células del sistema inmune capaces de reconocer este estímulo como agresivo son los mastocitos.

Estas células reaccionan al estrés físico que se detecta en los tejidos liberando los mediadores químicos que son histamina y serotonina. Estos mediadores activan a su vez a los otros agentes principales del proceso inflamatorio así como a las células endoteliales, iniciando todo el mecanismo de inflamación.

Agentes químicos como venenos, toxinas endógenas y exógenas, también son señales de las que el organismo debe defenderse, ante ellas se desarrolla un mecanismo de defensa en el cual están implicados varios sistemas y en última instancia lo hace a través de la inflamación.

En el caso de que factores exteriores como traumatismos y cuerpos extraños dañen o aporten microbios, el proceso inflamatorio es inducido para producir reparación.

Alteraciones vasculares: como por ejemplo las que producen isquemia, son resueltas por el organismo iniciando un proceso reparador inflamatorio. (4)

### **Inflamación**

El sistema inmune media numerosas patologías, por lo que es importante conocer su estructura y funcionamiento. Se clasifica en innato y adquirido.

El sistema inmune innato brinda una temprana e inespecífica respuesta contra los microorganismos. El sistema inmune adquirido humoral y celular nos brinda una respuesta específica para diferentes moléculas, posee memoria frente a los antígenos y diversidad para reaccionar a una gran variedad de antígenos.

(5)

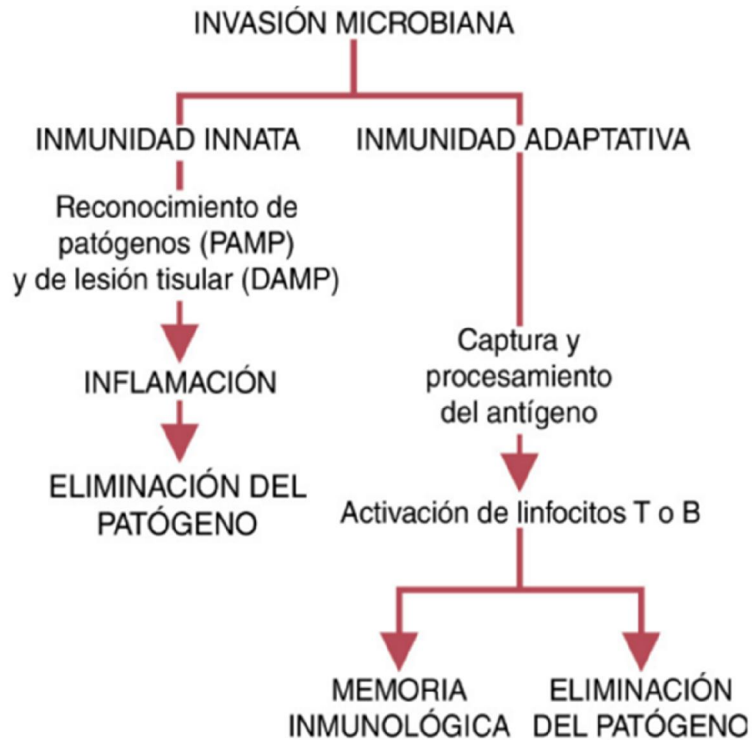


Fig1, esquema explicativo de la inflamación (6)

Varios son los elementos implicados en la respuesta inflamatoria aguda (RIA), entre ellos consideramos los siguientes: el plasma, células circulantes (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos), los vasos sanguíneos y los constituyentes celulares (mastocitos, fibroblastos y macrófagos) y extracelulares (colágeno, elastina, glicoproteínas de adhesión como la fibronectina, laminina, colágeno no fibrilar, tenascina, y proteoglicanos) del tejido conjuntivo; además, la respuesta celular y vascular de la RIA están mediadas por factores químicos provenientes del plasma o de las células que son activadas por el propio estímulo inflamatorio.

Estos mediadores actúan de forma aislada, secuencial o en combinación, y en fases posteriores amplifican la respuesta inflamatoria e influyen en su evolución. Las células y tejidos



necróticos también pueden activar la formación de mediadores químicos. (7)

## **Moléculas reguladoras de la inflamación**

### **Citocinas**

Las citocinas son polipéptidos o glicoproteínas extracelulares hidrosolubles. Se generan por medio de diversos tipos de células en la región de la lesión y por células del sistema inmunológico a través de la activación de proteinocinasas activadas por mitógeno.

A diferencia de las hormonas clásicas, las citocinas no se almacenan como moléculas preformadas, y actúan especialmente por mecanismos paracrino (en células vecinas) y autocrino (en las propias células productoras). (8) Diferentes tipos de células segregan la misma citocina, y una única citocina puede actuar en diversos tipos de células, fenómeno denominado pleiotropía.

Las citocinas son redundantes en sus actividades, o sea, acciones similares pueden ser desencadenadas por diferentes citocinas. A menudo se forman en cascada, o sea, una citocina estimula sus células blancas para que produzcan más citocinas.

Esas sustancias están vinculadas a receptores específicos, activando mensajeros intracelulares que regulan la transcripción génica.

Así, las citocinas influyen en la actividad, la diferenciación, la proliferación y la supervivencia de la célula inmunológica, como también regulan la producción y la actividad de otras citocinas, que pueden

aumentar (proinflamatorias) o atenuar (antiinflamatorias) la respuesta inflamatoria. (9)

<b>Tabla 5. Citocinas y respuesta innata</b>		
<b>Tipo</b>	<b>Efectos biológicos principales</b>	<b>Célula productora</b>
IL-1a IL-1b	Proinflamatorias. Inducen la síntesis de proteínas de fase aguda.	Monocitos y macrófagos
IL-6	Proinflamatoria. Induce la síntesis de proteínas de fase aguda. Regula la hematopoyesis. Estimula la secreción Igs	Monocitos y macrófagos
TNF-a	Proinflamatoria. Responsable del shock endotóxico. Pirógeno. Induce expresión de moléculas de adhesión	Monocitos, macrófagos, LT
IL-10, 19, 20 y 22	Inmunosupresoras. Inhiben la expresión de citocinas y otros mediadores proinflamatorios y la expresión de MHC-II. Estimulan B e inducen síntesis de Igs	Monocitos, macrófagos, LT, LB
IL-12	Inductor diferenciación Th1. Estimula activación T y NK	Monocitos
IL-18	Estimula la actividad citotóxica de T y NK	Cél. adrenales
IL-23	Estimula la actividad citotóxica de T y células NK	Cél.dendríticas
IFN-a, IFN-b	Efecto antiproliferativo e inmunomodulador. Actividad antitumoral	Monocitos, Fibroblastos

Fig2, Citosinas implicadas en la respuesta inmune adaptativa (10)

### **Quimiocinas**

Las quimiocinas o citocinas quimiotácticas, son pequeñas proteínas ligadas a la heparina, que direccionan el movimiento de los leucocitos circulantes hacia los sitios de inflamación o lesión, por lo cual son consideradas citocinas proinflamatorias, por lo que inicialmente los estudios se centraban en su papel en la inflamación.

Ahora se conoce que desempeñan también un rol fundamental en direccionar el movimiento de las células

mononucleares por todo el organismo, generando una respuesta inmune adaptativa, y contribuyendo a la patogénesis de una variedad de enfermedades. (11)

Las quimiocinas son multifuncionales, regulan no solo la quimiotaxis, sino también la adhesión, degranulación, angiogénesis, desarrollo de células hematopoyéticas e inmunes, así como la génesis de órganos linfoides. Sin embargo, la mayoría tiene poca o ningún efecto sobre la proliferación celular. Además de sus roles en la fisiología normal y defensa del huésped, también están implicados en algunas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, entre ellas: esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, asma, y rechazo al trasplante de órganos. Además de ello, algunos patógenos comunes mimetizan o inhiben funciones de las quimiocinas, para su propio beneficio o usan a sus receptores como medio de unión para invadir a nuestras células. (12)

### **Sustancia P**

La sustancia P, y su receptor selectivo de neuroquinina, se expresa abundantemente en las fibras nerviosas sensoriales que inervan las vías aéreas y los órganos linfoides, células gliales como microglías y astrocitos, y células del sistema inmunitario como linfocitos T, monocitos/macrófagos, células dendríticas y eosinófilos, actuando como un neurotransmisor y mediador en la comunicación entre los sistemas nervioso e inmunitario; exacerbando la inflamación en sitios periféricos como los pulmones.

Estos mecanismos en conjunto ocasionan la alteración de la funcionalidad inmune de la microglía y los astrocitos, los cuales se ven activados en procesos inflamatorios en el sistema nervioso central. (13)

## **Prostaglandinas**

Cuando las prostaglandinas fueron descubiertas se pensaba en su efecto hipotensor, natriurético y diurético (PGE<sub>2</sub>)

Son liberadas en respuesta a múltiples estímulos invasores, y contribuyen a los síntomas de la inflamación en sus primeras dos fases: la vasodilatación aguda, unida a un incremento de la permeabilidad, y la subsiguiente infiltración de leucocitos y células fagocíticas. Los derivados de la vía de la ciclooxigenasa (fundamentalmente, las prostaglandinas del tipo E y la PGI<sub>2</sub>) favorecen la vasodilatación prolongada y aumentan el flujo sanguíneo en la microcirculación, al mismo tiempo que potencian la acción de otros mediadores, como la bradicinina y serotonina, capaces de incrementar la permeabilidad vascular y activar las terminaciones nerviosas. (14)

## **Inflamación aguda**

El sistema del complemento produce aumento de la permeabilidad vascular, lo que permite la extravasación de plasma, inmunoglobulinas y células que participarán en la inflamación, como linfocitos y polimorfo nucleares; esto se logra principalmente gracias a la acción de los componentes C3a, C4a y C5a, mientras que el fragmento C3b participa en la opsonización de patógenos y remoción de complejos inmunes.

El sistema del complemento también tiene un rol en la liberación de citoquinas y en el reclutamiento celular, lo que determina un medio proinflamatorias.

Entre los mediadores de origen celular destacan histamina, serotonina y heparina, que actúan en la fase inicial del proceso inflamatorio, además de prostaglandina E2, leucotrieno B4 y factor activador plaquetario. Dentro de los mediadores celulares el grupo de las citoquinas juega un rol fundamental en la propagación y cronicidad de la inflamación, en especial la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). Otras citoquinas importantes en este proceso son la IL-8 y la IL-17.

El macrófago es el principal productor de citoquinas en la inflamación crónica; cuando es activado por distintas señales de peligro, como agentes patógenos, complejos inmunes y otras citoquinas, esta célula libera interleucina (IL1), que activa a endotelio y linfocitos; además produce TNF alfa, que también actúa sobre el endotelio, donde induce reclutamiento celular, favorece la expresión de moléculas de adhesión y estimula la extravasación de plasma.

Otras citoquinas importantes en la inflamación aguda y que son sintetizadas por los macrófagos son IL-8, IL-6 e IL-12. Existen dos grandes vías de activación de los macrófagos: una dependiente de citoquinas como TNF alfa y otra independiente de citoquinas, que se desencadena frente al contacto con linfocitos T, con proteínas desnaturalizadas de la matriz celular o con algunas hormonas.

La inflamación aguda puede evolucionar de distintas formas:

- Resolución completa.
- Formación de abscesos.
- Curación con destrucción tisular, formación de fibrina y sustitución por tejido conectivo.
- Progresión hacia inflamación crónica, dependiendo de la persistencia del agente causal y de factores propios del hospedero.

Durante la inflamación aguda se producen señales de peligro, que pueden ser citoquinas, quimioquinas o bacterias que activarán tanto al fibroblasto como al macrófago, para que éstos produzcan una serie de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias.

Estas señales de peligro activarán también a células dendríticas inmaduras, que migrarán hacia los linfonodos regionales para iniciar una respuesta inmune adaptativa.

El paso de una respuesta inmune innata o inespecífica a una de tipo adaptativa es crucial en el proceso de inflamación crónica. En el mismo modelo, los linfocitos, macrófagos y fibroblastos infiltran el tejido y persisten en él por mucho tiempo, prolongando el proceso inflamatorio. (15)

### **Células y tejidos del sistema inmunitario**

El sistema inmune adaptativo de vertebrados mandibulados es autónomo y distribuido, por lo tanto carece de un mando central.

Los linfocitos reconocen antígenos mediante sus receptores variables y responden a ese reconocimiento activando una serie de eventos efectoros que van desde la inducción de muerte en células propias alteradas y la liberación de factores de comunicación celular, hasta la secreción de anticuerpos que se unen con alta afinidad a los más diversos antígenos. (16)

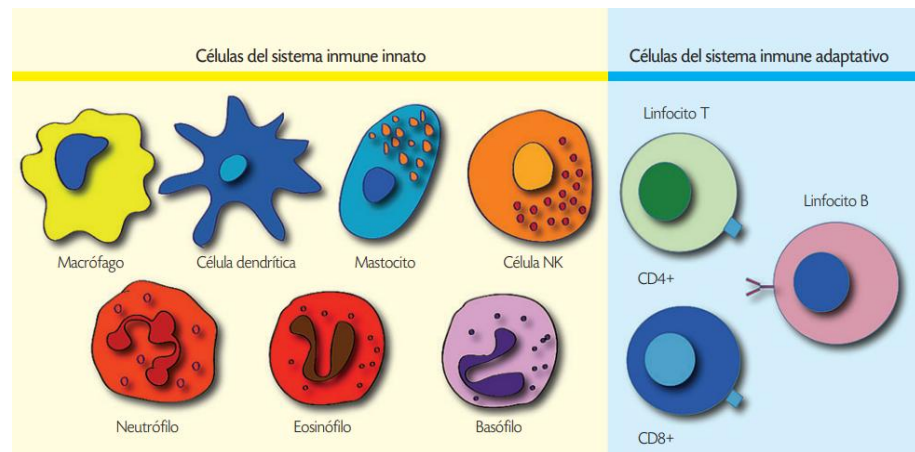


Fig.-3 Células del sistema inmune (17).

El sistema inmunitario se compone, al igual que otros órganos de la fisiología, de células especializadas bien diferenciadas para realizar su papel en la defensa del huésped, incluidas en estructuras anatómicas organizadas que son los órganos del sistema inmunitario. Dentro de las primeras nos encontramos:

**Granulocitos:** el linaje granulocitos/monocitos da lugar a los precursores que maduran en la médula ósea y son liberados a la sangre. Constituyen alrededor del 65% de todos los leucocitos y su nombre deriva de la cantidad de gránulos presentes en su citoplasma.

Según la coloración de éstos al someterlos a una tinción convencional, se pueden subdividir en: basófilos (suponen el 0,5-1%), eosinófilos (3-5%) y neutrófilos blancos (90-95%). Los granulocitos circulan en la sangre y migran a los tejidos durante la respuesta inflamatoria; como excepción el mastocito (célula que comparte características comunes con el basófilo aunque con un origen distinto) que permanece fijo en los tejidos.

**Monocitos:** constituyen un 5-10% de los leucocitos circulantes, teniendo una vida media de 24h, entran en la reserva extravascular y se

convierten en residentes en los tejidos, recibiendo el nombre de macrófagos. Estos se especializan en macrófagos alveolares (pulmón), células de Kupffer (hígado), células mesangiales (riñón), células de microglía (cerebro) y osteoclastos (hueso), y otros macrófagos que revisten los conductos del bazo y los ganglios linfáticos.

Las células dendríticas: tienen prolongaciones citoplasmáticas características y son una pequeña población adicional de células inmunitarias que se encuentran en la sangre, ganglios linfáticos, médula ósea y tejidos. Desempeñan una función muy especializada en la activación y la instrucción de los linfocitos.

Linfocitos: representan el 25-35% restante de leucocitos y su nombre deriva de su asociación directa con el sistema linfático. Están presentes en la sangre, en los órganos y tejidos linfoides y en los lugares de inflamación crónica. Se dividen en 2 subtipos, los B y los T, presentes en la sangre en proporción 1/5 y se diferencian por la presencia de glicoproteínas en su superficie. Los linfocitos B se diferencian en la médula ósea antes de ser liberados a la circulación, su papel principal es el reconocimiento de macromoléculas (denominadas antígenos) a través de los receptores de superficie (llamados anticuerpos). Los linfocitos B pueden convertirse en células plasmáticas y permanecer en los tejidos actuando como secretoras de anticuerpos solubles. Los linfocitos T (derivados del timo) cuya capacidad de reconocer lo propio frente a lo extraño y provocar la muerte de los tejidos no emparentados se adquiere durante los primeros años de vida en el timo. Estas células contribuyen eficazmente a la función de los linfocitos B.

Linfocitos NK (natural killer): Se han identificado pequeñas poblaciones de células similares a linfocitos T pero diferentes; son capaces de destruir las células infectadas por virus y las tumorales sin necesidad de las "instrucciones" del timo. Se identifican por la presencia de glicoproteínas



de superficie especializadas y característicamente poseen un citoplasma muy granulado.

Los órganos del sistema inmunitario se dividen en: órganos linfoides primarios (médula ósea y timo), siendo estos los lugares de desarrollo y la maduración de las células inmunitarias, y secundarios: ganglios linfáticos, bazo, tejido linfoide asociado a mucosa y tejido linfoide asociado al intestino, cuyas funciones son ser la residencia de diversas células linfoides, constituir una “trampa” para el antígeno, que es el material frente al que se suscitan las respuestas inmunitarias, y ser el lugar donde éstas se inician.

Los leucocitos se especializan aún más en los órganos secundarios y los linfocitos recirculan a través de la sangre, los órganos linfoides secundarios y los vasos linfáticos en un proceso de vigilancia inmunitaria organizada. Si el ganglio linfático es un filtro para el antígeno en diversos tejidos, el bazo lo es para los antígenos de la sangre.

Sus cualidades son similares a las de una esponja y hacen que el tráfico sanguíneo de células y proteínas pueda hacerse más lento para inspeccionarlas en particular con respecto a los agentes infecciosos y a los complejos antígeno-anticuerpo, que inducen una respuesta inmunitaria activa. En la pulpa roja del bazo se eliminan los eritrocitos y leucocitos envejecidos o defectuosos, que son fagocitados por los macrófagos residentes. (18)

La respuesta inmune está coreografiada por células y moléculas que son producidas tanto por las ramas innatas como las adaptativas del sistema inmune. La respuesta comienza con una señal de daño o infección en una célula que moviliza la respuesta inmune innata.

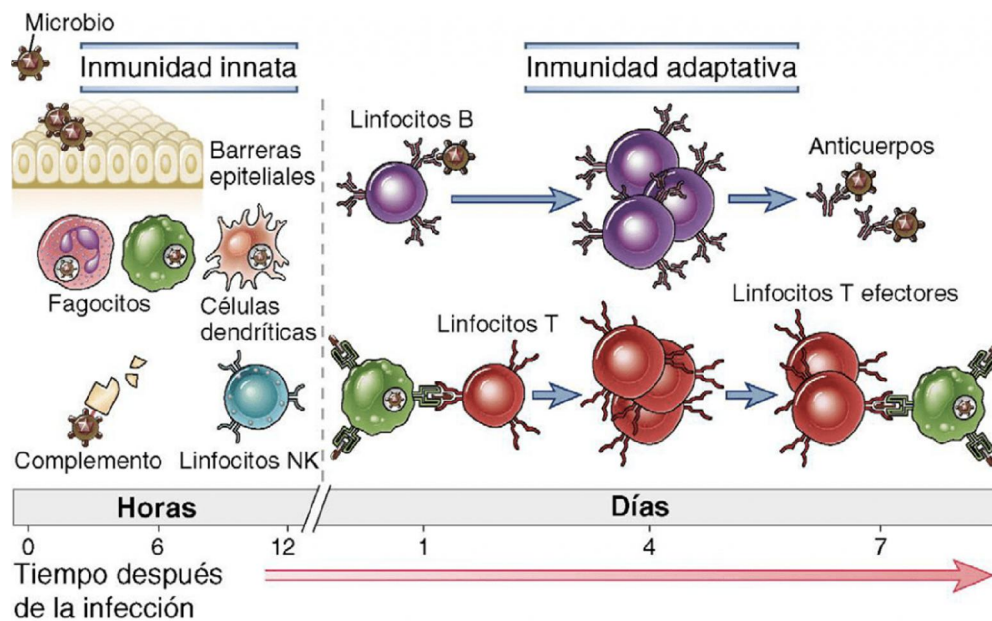


Fig4, inmunidad innata y adaptativa (19)

Las principales células intervinientes en la respuesta inmune son las Células T, porque se originan en el timo, y las Células B, que provienen de la médula ósea. Cada célula tiene una proteína en la superficie de la célula que puede unir piezas cortas de moléculas que son extrañas. Esta porción de macromolécula es llamada epítipo.

El objetivo es hacer coincidir el epítipo del patógeno infeccioso con la proteína de superficie en una célula T o B. Esto es similar a ver si una llave se ajusta a una cerradura, sólo ciertas llaves funcionan. Si se encuentra la combinación correcta, la célula T o B es activada y comienza su trabajo de producir productos químicos para destruir el patógeno del que se obtuvo el epítipo o para matar las células infectadas por el patógeno. Estas células producen una proteína llamada Anticuerpo.

Durante las primeras etapas de la infección, las moléculas del patógeno, estos son llamados antígenos, son producidos y proporcionan evidencia de que hay un invasor extraño. Las células llamadas células

presentadoras de antígenos, que son parte del sistema inmune innato, tienen la tarea de inspeccionar los antígenos y llevarlos a los ganglios linfáticos, el «centro de comando», donde se desenvuelve la respuesta a la molécula extraña. Aquí es donde se une el sistema inmune adaptativo.

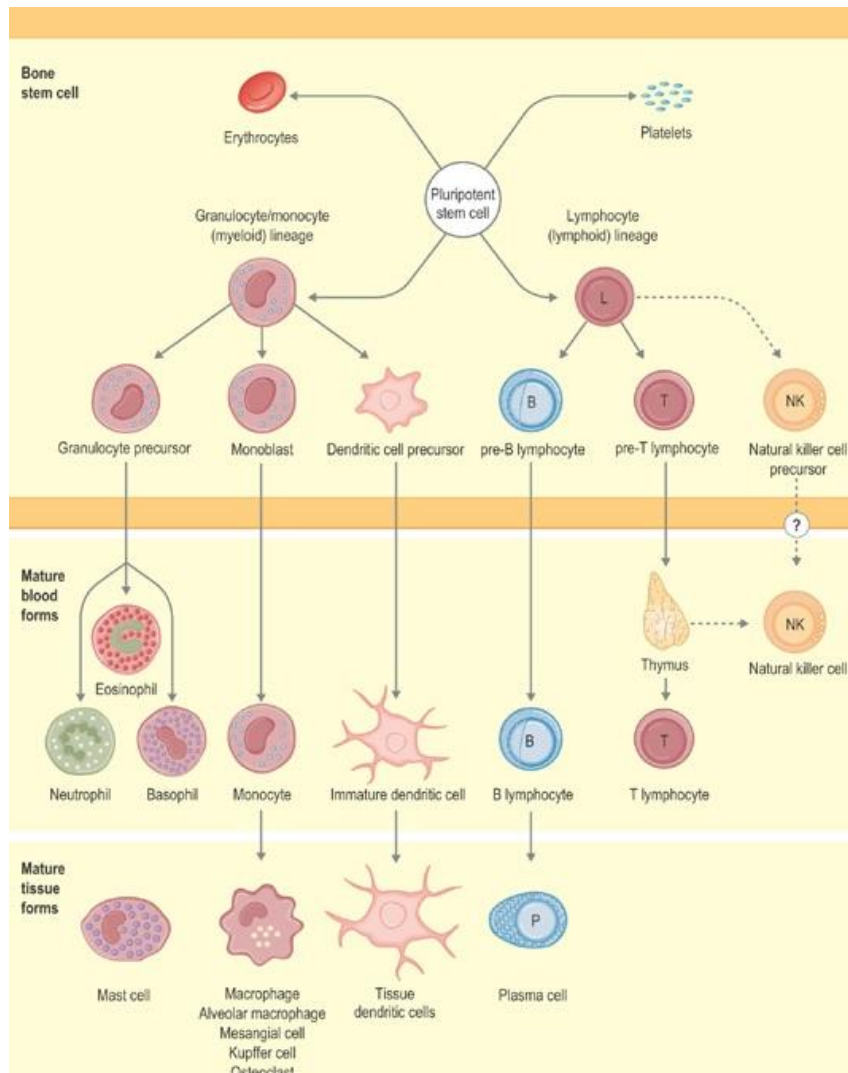
Los anticuerpos producidos por las células B se pueden encontrar en la sangre. Se unen y matan o neutralizan los patógenos que están fuera de una célula. Las células T pueden matar directamente a una célula infectada lo que detiene la replicación de patógenos intracelulares. Algunos tipos de células T regulan a otras y previenen la destrucción celular exagerada. Las células T identifican las células infectadas porque trozos del patógeno se muestran en la superficie de la célula como evidencia de que hay un invasor y que se necesita ayuda.

Cualquiera o ambos tipos de células pueden ser reclutados en el sitio de la infección mediante señales químicas elaboradas durante las primeras etapas de la infección por respuestas inmunes innatas. Juntas, las células T y B, de la respuesta inmune adaptativa, se deshacen de un patógeno al matar las células que producen un patógeno y al eliminar los patógenos que circulan en la sangre.

Este es un conjunto de defensas muy eficiente porque sólo se dirige a un patógeno específico y la respuesta está altamente regulada. La característica sorprendente de la respuesta inmune adaptativa es que las células T y B tienen la capacidad de recordar el epítipo que provocó la infección inicial. (20)

La inmunidad innata o natural está presente al nacer, siendo la primera línea contra los microorganismos invasivos. Sus características son: está presente de por vida, no es específica, carece de memoria y no cambia de intensidad con la exposición.

Es útil frente a microorganismos piogénicos, hongos y parásitos multicelulares e incluye tres componentes: 1) físicoquímico: piel, mucosas, secreciones y cilios, que efectúan un lavado y una limpieza continua, 2) humoral: complemento, lectina de unión y opsoninas adicionales como la proteína C reactiva y las enzimas proteolíticas y 3) celulares: neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y linfocitos natural killer (3)



Vergani & Peakman: Basic & Clinical Immunology, 2nd Edition.  
Copyright © 2009 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Ltd. All rights reserved.

Figuran 5 (21) células inmunitarias

### Inflamación crónica

Respuesta adaptativa: la diversidad es lo que permite al sistema inmunitario responder a una gran variedad de antígenos extraños. Se estima que el sistema inmunitario puede distinguir entre 10<sup>9</sup> y 10<sup>11</sup> determinantes antigénicos diferentes. Los mecanismos moleculares que producen esta amplia diversidad son tratados junto con los capítulos y trabajos referidos a los Linfocitos B.

Especificidad: da a lugar a que cada microorganismo genere respuestas específicas en su contra.

Memoria: la exposición del sistema inmunitario a un agente extraño mejora su capacidad para responder de nuevo a este, ante una reexposición. Es por esto que las respuestas inmunitarias adaptativas, son más rápidas y más eficientes.

Autolimitación: permite al sistema inmunitario disminuir de intensidad frente a un antígeno, a medida que esta va siendo eliminado devolviendo al sistema inmune a su estado basal.

Ausencia de autoreactividad: es una de las propiedades más importantes del sistema inmune, que brinda la capacidad de reconocer lo propio de lo extraño, y no reaccionar frente las sustancias antigénicas propias. Esta propiedad es compartida con la inmunidad innata. (21)

### **Reconocimiento de antígenos**

Los linfocitos T y B poseen receptores capaces de unirse en forma complementaria a porciones relativamente pequeñas de un antígeno, denominadas originalmente "determinantes antigénicos" o también, más recientemente, epítomos.

Las dimensiones de los epítomos pueden variar según una serie de factores complejos, aún debatidos, pero una guía general considera de 6 a 12 aminoácidos (en las proteínas) o monosacáridos (en los polisacáridos).

Los análisis estructurales de los epítomos reconocidos por los linfocitos T y B en los antígenos han mostrado algunas diferencias importantes, y sugieren algunas reglas generales sobre sus respectivas preferencias.

A la vez, es claro que aunque la totalidad de la extensión de una molécula de antígeno es potencialmente inmunogénica, en la práctica un individuo sólo reconoce algunos epítomos que dominan en su respuesta inmune.

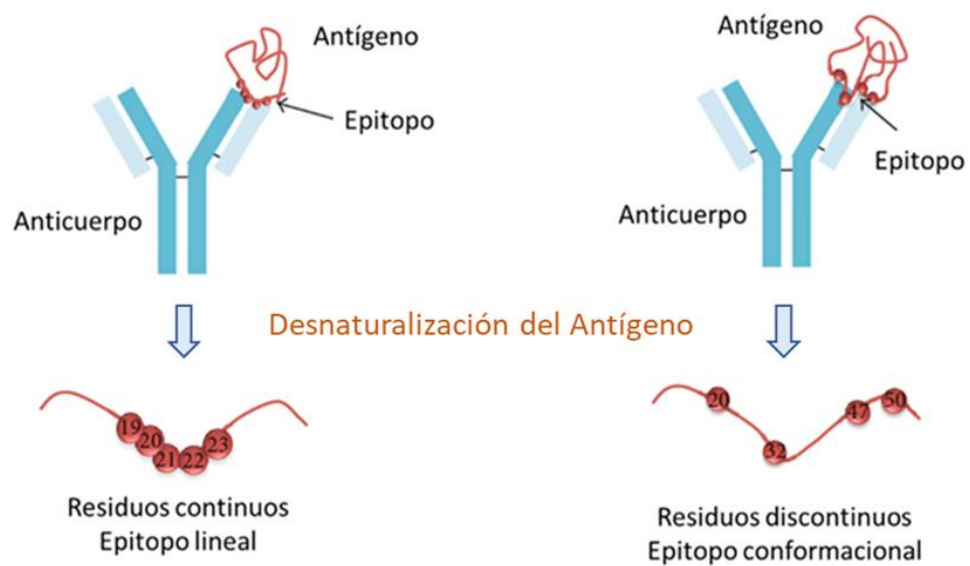


Fig. 7 Representación esquemática de los tipos de epítomos reconocidos por anticuerpos. Ref: Sanchez-Trincado et al. (2017).

La predicción teórica de los epítomos de un antígeno a partir de su información estructural es de sumo interés, especialmente en el campo del desarrollo de vacunas.

Sin embargo, a pesar de que esta línea de investigación progresa considerablemente, las reglas para la predicción aún no están completamente establecidas, y los resultados de los mejores algoritmos estudiados no alcanzan aún el grado de confiabilidad deseable. La complejidad de los sistemas biológicos de reconocimiento y respuesta no ha podido reducirse todavía a reglas estructurales sencillas.

Los epítomos pueden categorizarse en dos tipos principales, denominándose continuos o secuenciales a aquellos formados por residuos adyacentes, y discontinuos a los que están integrados por residuos o elementos distantes en la secuencia del antígeno, que son yuxtapuestos por los pliegues tridimensionales propios de su conformación nativa.

Estos últimos han sido denominados también como epítomos conformacionales, pues se deduce que la desnaturalización o pérdida de la conformación nativa del antígeno resulta en la separación de los elementos que forman el epítomo, con la consiguiente desaparición de su capacidad de unión (22)

### **Anticuerpos y antígenos**

Los antígenos son compuestos exógenos, extraños para el organismo, y con la ayuda de los linfocitos B inducen la formación de anticuerpos.

Los antígenos como tales tienen dos características principales:

La inmunogenicidad (forma anticuerpos) y especificidad (se une a ellos). Estos elementos constan de dos tipos de estructuras:

- Las macro proteínas (portadoras del antígeno)

- Los epítopes (determinantes antigénicos, responsables de la especificidad del antígeno). Los epítopes son determinantes antigénicos que se unen a un anticuerpo específico, son considerados como la parte activa de inmunidad en un antígeno, un antígeno posee desde 5 hasta 200 epítopes aproximadamente, que pueden reaccionar de distinta manera frente a determinados anticuerpos. Los epítopes pueden ser de dos tipos:

- Epítope lineal (Continuo): formados por una correlación en su estructura primaria.

- Epítope conformacionales (Discontinuos): Formado por porciones separadas de la secuencia primaria de una proteína.

A su vez y de acuerdo a su procedencia, los antígenos pueden ser de cuatro tipos:

- Aquellos que son del propio individuo (autoantígeno)
- Aquellos que corresponden a individuos de la misma especie (aloantígenos).

- Aquellos que corresponden a individuos de distinta especie (xenoantígenos).

- Aquellos antígenos que corresponden a individuos genéticamente iguales (singénico).

En el campo de los antígenos es importante conocer los siguientes conceptos:

- Alérgeno: antígeno que produce una reacción alérgica.

- Tolerógeno: Antígeno que provoca una tolerancia inmunológica

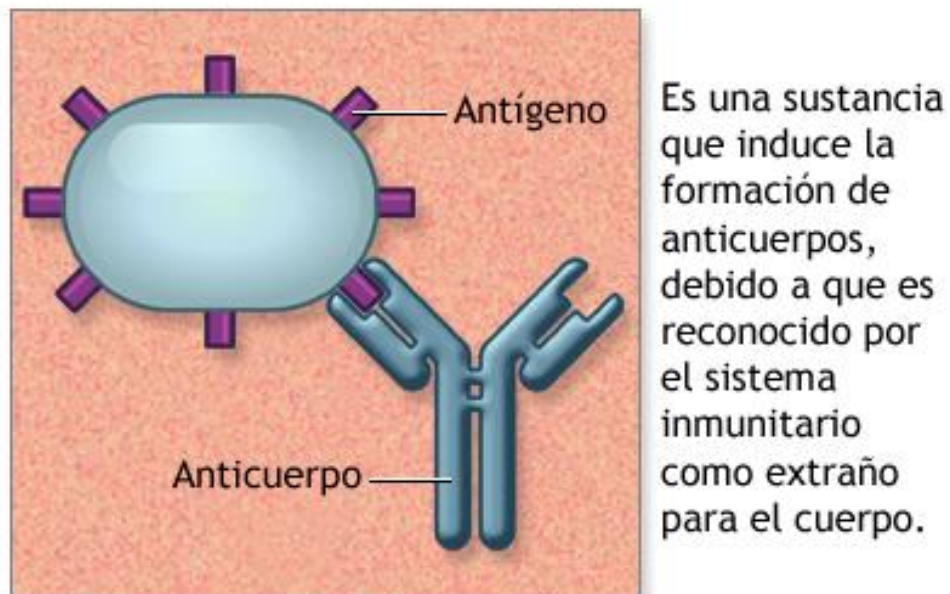
- Hapteno: inductor de una respuesta inmune, sólo cuando se une a un anticuerpo.

- Vacuna, sustancia antigénica que le otorga al organismo la capacidad de poseer memoria inmunológica frente a él, en una segunda oportunidad.

- Toxoide: Exotoxina que conserva su capacidad antigénica e inmunogénica, luego de perder su toxicidad.



En este tema, vale la pena mencionar también a los súper antígenos, que son antígenos de origen microbiano que actúan como mitógeno, es decir, activan a los linfocito B y T para la proliferación celular, además inducen la síntesis de citoquinas.



ADAM.

Fig8. (23) Esquema antígeno y anticuerpo

Los anticuerpos, son de origen endógeno y están formados por los linfocitos B y células plasmáticas, y son el resultado de la respuesta de antígenos específicos por los cuales tienen afinidad. Las proteínas o inmunoglobulinas pueden ser las que inactivan la toxicidad de los antígenos, promoviendo la actividad de los linfocitos T mientras activan la función fagocitaria.

Los anticuerpos se forman durante el desarrollo embrionario de un individuo, donde los linfocitos reconocen al antígeno y producen la respuesta inmunitaria, protegiéndonos de antígenos a los que se pudo estar expuesto en el pasado, frente a los cuales se tuvo algún tipo de reacción.

Estos anticuerpos serán responsables de la protección del organismo ante la presencia de agentes patógenos, además de fortalecer el sistema inmunológico de un individuo; sin los anticuerpos el organismo estaría en un estado de inmunodeficiencia, donde es incapaz de reaccionar ante patógenos externos.

Los anticuerpos poseen lugares específicos para poder reconocer a un determinado antígeno, estas regiones son:

- Porción variable: dotada de un plegamiento tridimensional que le permite reconocer un antígeno y unirse a él. Debido a la diversidad de antígenos, esta porción debe tener una gran posibilidad de variación
- Porción constante: Activa a los linfocitos y al sistema de complemento. Tiene una función estructural y no posee mucha variación.
- Porción bisagra: le permite al anticuerpo adaptarse de mejor manera al antígeno.

Cuando los anticuerpos se unen a un antígeno, son reconocidos por los macrófagos y son fagocitados, si un anticuerpo circula libre en la sangre no producirá ningún tipo de reacción. El anticuerpo presenta dos zonas variables, por lo que podrá adherirse a dos antígenos al mismo tiempo.

Las inmunoglobulinas presentan una estructura básica conformada por:

- Dos cadenas pesadas (50 Kda)
- Dos cadenas livianas (25 Kda), ambas cadenas están unidas por puentes disulfuro.

Existen 5 tipos de inmunoglobulinas que representan a los anticuerpos, estas son: IgG, Ig A, Ig D, Ig E, Ig M.

Las inmunoglobulinas M y D son sintetizadas por los linfocitos B; las inmunoglobulinas A, G, E son sintetizadas por células plasmáticas.

Las IgE participan en las reacciones de hipersensibilidad, es decir, contribuyen con las patologías de tipo alérgicas; por otro lado las IgM fijan el complemento y son las primeras en sintetizarse ante la presencia de un antígeno; las IgG contribuyen a la autoinmunidad, son las segundas en sintetizarse, además de tener la capacidad de atravesar la barrera placentaria.

En cuanto a la especificidad de un anticuerpo: si el anticuerpo se activa frente a un solo antígeno, tendrá una buena especificidad; en cambio, si el anticuerpo se activa frente a varios antígenos, su especificidad será muy baja y estaríamos hablando de lo que se conoce con el nombre de reactividad cruzada. (23)

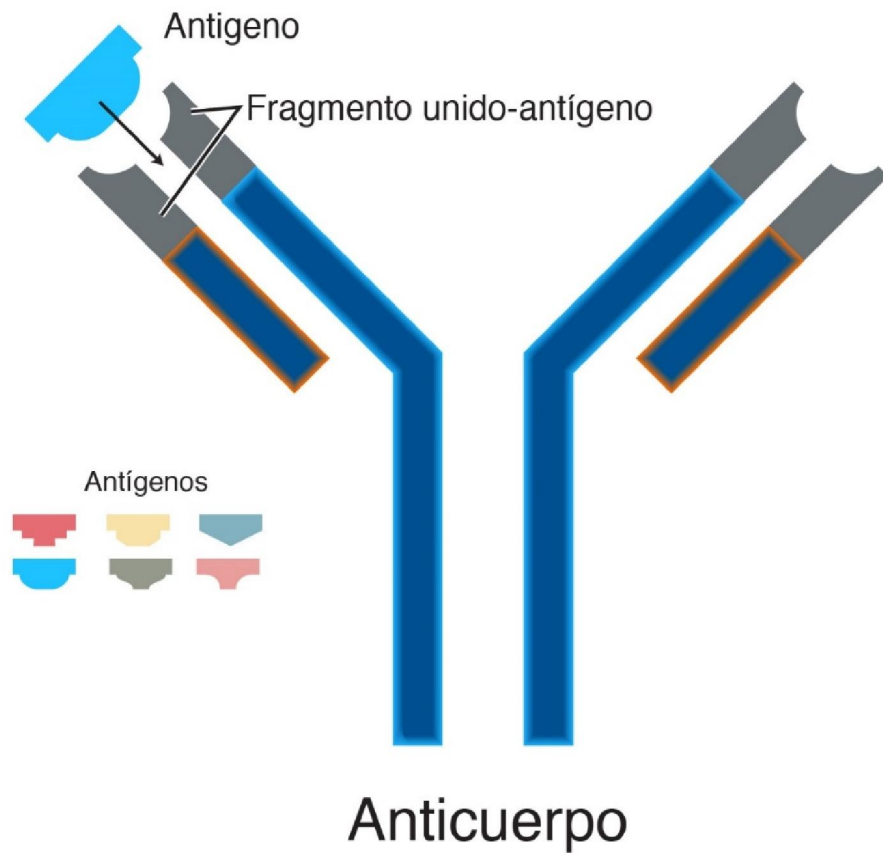


Fig9. Los anticuerpos son unas proteínas que forman parte del sistema inmune y circulan por la sangre. (24)

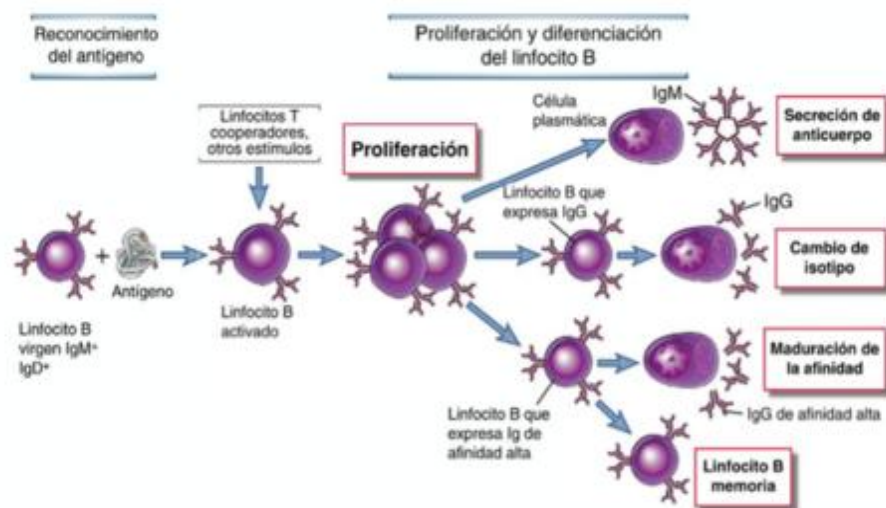
#### Maduración, activación y regulación de los linfocitos

El receptor clonotípico de las células T presenta dos funciones principales según la fase de desarrollo en que se encuentre la célula dentro del linaje de los linfocitos T:

Durante la maduración de los timocitos en el timo, participa en la selección tímica positiva y negativa.

Una vez que el linfocito T ha madurado, emigra a la periferia, y entonces el receptor participa en el reconocimiento de antígenos, lo que desencadena un programa de activación que lleva a la proliferación y diferenciación de las células T en dos subclones: uno de células efectoras, y otro de células de memoria.

El proceso de reconocimiento varía según que hablemos de TCR-2 o del TCR-1: en el primer caso, y como ya hemos visto, se reconocen péptidos en el contexto del haplotipo propio del MHC clásico, y se requieren moléculas estimuladoras y señalizadoras, notablemente la CD4 (para linfocitos TH) o la CD8 (para los linfocitos TC); en el caso del TCR-1 no se requiere MHC clásico, y no participan CD4 ni CD8.



**FIGURA 12-1 Fases de la respuesta inmunitaria humoral.** La activación de los linfocitos B la inicia el reconocimiento específico de antígenos por los receptores de superficie (Ig) de estas células. El antígeno y otros estímulos, como los linfocitos T cooperadores, estimulan la proliferación y diferenciación del clon específico de linfocitos B. La progenie del clon puede diferenciarse en células plasmáticas que producen IgM u otros isotipos de Ig (p. ej., IgG), realizar una maduración de la afinidad o persistir como células memoria.

Fig. 10 fases de respuesta inmunitaria humoral (3)

Refiriéndonos a los linfocitos con receptores de tipo a b, podemos hacer un avance resumido de estos procesos de maduración y activación:

Maduración: la enorme diversidad antigénica potencial se reduce a un 2% durante la maduración intratímica de los timocitos: sólo llegan a

madurar aquellas células restringidas a reconocer lo no-propio en el contexto del haplotipo MHC propio (autorrestricción y autotolerancia). Las fases finales de la maduración ocurren por dos rutas de desarrollo diferentes que generan dos subpoblaciones: linfocitos CD4+ (restringidos por MHC-II) y linfocitos CD8+ (restringidos por MHC-I).

Activación: La activación de células T maduras periféricas se inicia con la interacción entre el TCR y un péptido antigénico enclavado en la hendidura del MHC. Como ya comentamos, la baja afinidad ( $10^{-5}M$ ) de esta interacción ternaria se ve potenciada por la presencia de correceptores y otras moléculas de membrana, que funcionan para fortalecer la interacción ternaria TCR-péptido-MHC, y para trasducir la señal activadora al interior de la célula T. Ello desencadena la proliferación clonal y diferenciación en dos subpoblaciones, una de T efectoras y otra de T de memoria. (24)

### **Componentes de la sangre**

#### **Albúmina**

La albúmina humana es una pequeña proteína relativamente simétrica con un peso molecular aproximadamente de 66.000 a 69.000, y que siendo la principal proteína del plasma, es una molécula altamente soluble, que a pesar de su elevada carga negativa puede ligarse reversiblemente tanto con cationes como con aniones, lo que hace posible que su situación plasmática sea óptima para poder transportar o inactivar una serie de sustancias como metales pesados, drogas, tinturas, ácidos grasos, hormonas y enzimas.

Su principal indicación se relaciona con su acción oncótica (forma de presión osmótica debida a la diferencia de concentración de proteínas plasmáticas que existe entre el plasma sanguíneo en el interior de los vasos

sanguíneos) y el líquido intersticial como un excelente expansor del volumen plasmático.

Los efectos fisiológicos de la propiedad de ligarse que tiene la albúmina a otras sustancias, pueden ser determinantes para la utilización futura de esta proteína

La mayor parte de la acción oncótica del plasma reside en la albúmina aunque el efecto oncótico está dado también por las globulinas plasmáticas.

Hay suficiente evidencia para pensar que las personas tienen cierto grado de heterogenicidad en la albúmina circulante y las preparaciones disponibles para uso clínico invariablemente contienen grandes oligómeros y polímeros, sin haberse podido evaluar todavía cuál de esas sustancias tiene efectividad terapéutica en su uso. (25)

### Globulinas

Son las más pequeñas y abundantes y representan el 60% de las proteínas del plasma. Las sintetiza el hígado y actúan como transportadoras de lípidos y hormonas esteroideas en la sangre, siendo responsables de la mayor parte de la presión osmótica (presión oncótica) que regula el paso de agua y solutos a través de los capilares.

La concentración normal en la sangre humana oscila entre 3,5 y 5,0 gramos por decilitro, y supone un 54,31 % de la proteína plasmática. El resto de proteínas presentes en el plasma se llaman en conjunto globulinas.

El término globulinas hace referencia precisa a las proteínas que poseen estructura globular y que son de la más variada naturaleza, pero en el caso de las globulinas, como término analítico, se hace referencia al valor

de proteínas que resulta de la resta de las proteínas totales y la albúmina. Son globulares la PCR, la ceruloplasmina y las inmunoglobulinas entre muchas otras.

De especial importancia clínica es la cuantificación de las gammaglobulinas o anticuerpos, pues en la mayoría de los casos de inmunodeficiencia humoral, sólo podemos dar el diagnóstico de certeza si la cuantificación es baja o a veces hay ausencia de alguna subclase (26)

### Fibrinógeno

Es una proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina, su longitud es de 46 nm, su peso 340 kDa.

Es responsable de la formación de los coágulos de sangre. Cuando se produce una herida se desencadena la transformación del fibrinógeno en fibrina gracias a la actividad de la trombina.

Es una molécula fibrilar, que en sus extremos tiene cargas fuertemente negativas. Estos extremos permiten la solubilidad del compuesto y también repelen a otras moléculas del compuesto, previniendo la agregación.

Compuesto por tres pares de cadenas de polipéptidos que son, 2 cadenas  $A\alpha$ , 2  $B\beta$  y 2 $\gamma$  ( $A\alpha, B\beta, \gamma$ ) unidas por enlaces de disulfuro, estas cadenas además están genéticamente ligadas y reguladas en forma coordinada en el ser humano.

Las cadenas  $\gamma$  poseen carga negativa, y constituyen por tanto un sitio de unión idóneo para el ión calcio, que tienen carga positiva, permitiendo así la polimerización de distintas moléculas de fibrina y la



formación del coágulo sanguíneo. Estas cadenas son sintetizadas en el hígado.

Todas las cadenas tienen zonas de carbohidratos, el principal es el ácido siálico cuyo exceso dificulta la polimerización de la fibrina y genera coágulos débiles (como en los pacientes hepatópatas).

La región conectora  $\alpha$ C junto con las regiones D y E participan en las interacciones intermoleculares de los monómeros de fibrina para formar polímeros de fibrina durante la formación del coágulo.

(27)

La fibrina se elabora en el hígado y es la proteína principal en los coágulos de sangre que detienen el sangrado y sanan las heridas. Algunas veces, sustancias como las fibrinas se pueden encontrar en la sangre y la orina en una cantidad mayor de lo normal en pacientes que presentan algunos tipos de cáncer u otras afecciones. Medir la cantidad de estas sustancias puede ayudar a determinar si el tratamiento está funcionando o si el cáncer ha empeorado. El fibrinógeno es un tipo de marcador tumoral.

(28)

## Plasma

Las plaquetas son fragmentos celulares enucleados que proceden del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea. Su función más reconocida es en el proceso de hemostasia, ya que son indispensables para la formación del trombo primario, sin embargo, también juegan un papel importante y activo en la inflamación, la inmunidad, la progresión tumoral y por supuesto, en la trombosis.

Está compuesto por un 90% de agua, un 7% de proteínas, y el 3% restante por grasa, glucosa, vitaminas, hormonas, oxígeno, dióxido de

carbono y nitrógeno, además de productos de desecho del metabolismo como el ácido úrico.

A estos se les pueden añadir otros compuestos como las sales y la urea. Es el componente mayoritario de la sangre, representando aproximadamente el 55% del volumen sanguíneo total, mientras que el 45% restante corresponde a los elementos formes (tal magnitud está relacionada con el hematocrito).

El suero es el remanente del plasma sanguíneo una vez consumidos los factores hemostáticos por la coagulación de la sangre.

El plasma es salado, arenoso y de color amarillento translúcido. Además de poder transportar los elementos formes, mantiene diferentes sustancias en solución, la mayoría de las cuales son productos del metabolismo celular.

La viscosidad del plasma sanguíneo es 1,5 veces la del agua. El plasma es una de las reservas líquidas corporales. El total del líquido corporal (60% del peso corporal; 42 L para un adulto de 70 kg) está distribuido en tres reservas principales: el líquido intracelular (21-25 L), el líquido intersticial (10-13 L) y el plasma (3-4 L). El plasma y el líquido intersticial en conjunto hacen al volumen del líquido extra celular (14-17L).

Distinguimos entre plasma y suero:

- El plasma es la parte líquida de la sangre sin coagular.
- El suero es el líquido sobrenadante que queda cuando la sangre total se coagula, por lo que tiene una composición similar a la del plasma, aunque sin fibrinógeno ni otros factores de la coagulación. (29)

## Proceso fibrinolítico

Es el principal mecanismo de defensa que evita la deposición de fibrina en el sistema vascular, integrado por la fibrina (sustrato y cofactor), el plasminógeno (zimógeno), los activadores del plasminógeno (tipo tisular-tPA y tipo uroquinasa-uPA) que transforman el zimógeno en plasmina (principal enzima de este sistema), los inhibidores de las activadores del plasminógeno conocidos como PAIs (PAI-1 principalmente a nivel vascular, PAI-2 y PAI-3 así como la proteasa nexina), los inhibidores de plasmina ( $\alpha$ 2-antiplasmina, su principal inhibidor y la  $\alpha$ 2-macroglobulina como inhibidor de amplio espectro) y los moduladores (como la porción proteica de la lipoproteína A, el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, conocido como TAFI y la anexina 2).

Este sistema se activa con la formación de la fibrina, a la cual se une el plasminógeno y el t-PA, para formar el complejo fibrina/t-PA/plasminógeno, que asegura una eficiente y controlada generación de plasmina en el sitio de la lesión.

A nivel celular, el sistema fibrinolítico involucra receptores para plasminógeno, t-PA y sobre todo para u-PA (u-PAR), así como proteínas adhesivas, anexinas, integrinas y matrices, entre estas la fibrina, componentes que regulan la activación y función de este sistema en procesos.

La plasmina además de degradar fibrina, puede actuar sobre otras proteínas como fibrinógeno, factores V y VIII de la coagulación y componentes extracelulares, facilitando procesos de remodelación tisular, invasión de células tumorales, inflamación y embriogénesis, entre otros. Esta enzima también actúa en procesos inflamatorios, al activar vías de señalización que incrementan la liberación de mediadores

proinflamatorios como IL-1 $\alpha$  y metaloproteasas de matriz (MMPs), lo que amplifica la reacción inflamatoria.

La activación del sistema fibrinolítico es esencial para eliminar controladamente los depósitos intravasculares de fibrina. Diversos procesos patológicos como hiperfibrinólisis, cardiopatías, cáncer, diabetes, infecciones, inflamación y contacto con virus, bacterias y secreciones de animales, entre estos sanguijuelas, orugas, escorpiones y serpientes, pueden alterar el equilibrio de este sistema, lo que puede inducir a severas complicaciones hemostáticas, incluyendo trombosis y hemorragias. (30)

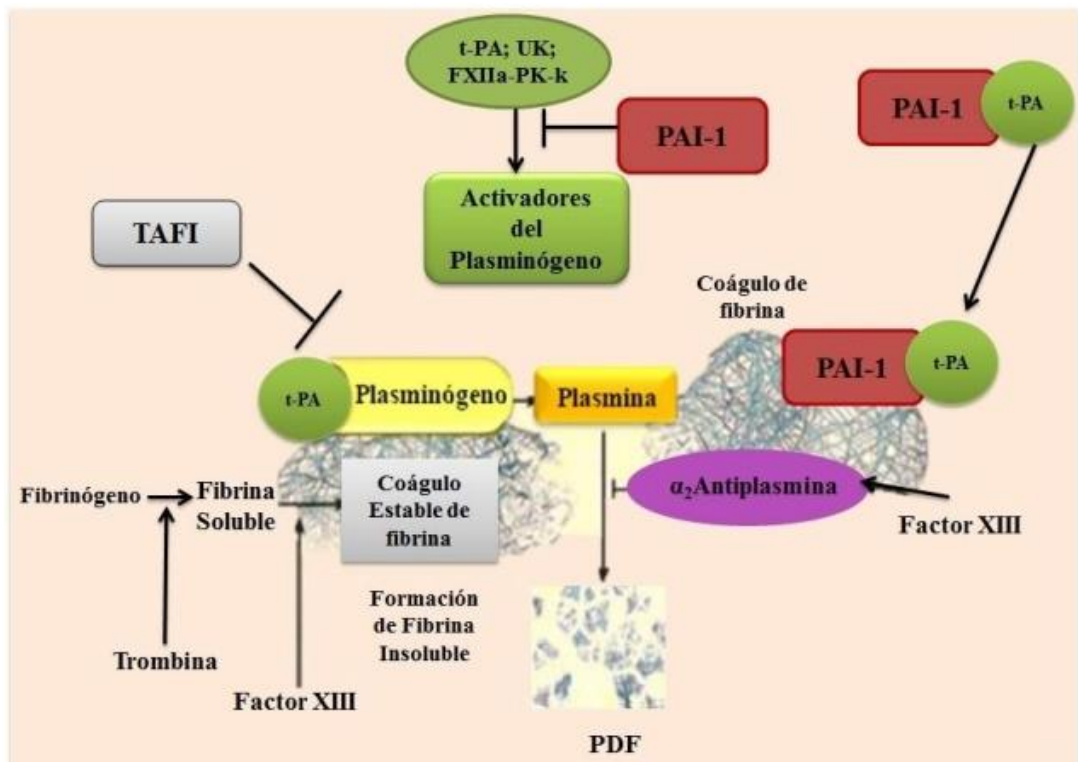


Figura 11. Componentes del sistema Fibrinolítico a nivel vascular. Zimógeno: Plasminógeno; Enzima principal: Plasmina; Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 1 (PAI-1); Activadores del Plasminógeno: Tipo tisular (t-PA), Uroquinasa (UK), factor XII (FXII), Precalicroína (Pk) y

Calicreína (Kk); Moduladores: Inhibidor de la Fibrinólisis Activable por Trombina (TAFI) e Inhibidor de Plasmina:  $\alpha$ 2-antiplasmina. (30)

### **Medicamentos enzimáticos**

La inflamación es una respuesta normal para proteger los tejidos de diversos estímulos nocivos y es una de las condiciones clínicas más normales. Se ha utilizado una amplia variedad de enzimas y mezclas de enzimas como agentes terapéuticos coadyuvantes en varias afecciones clínicas, particularmente en clínicas de traumatología y ortopedia. Las enzimas proteolíticas se administran conjuntamente con agentes antiinflamatorios no esteroides

Con base en los informes anteriores, se sugiere que la presencia de enzimas proteolíticas como quimotripsina, catepsina D1 y otras proteasas en los exudados inflamatorios indica su papel en el proceso de inflamación.

Por otro lado, se ha propuesto que las actividades proteolíticas de estas enzimas son vitales para el control de la inflamación al eliminar los desechos inflamatorios.

Hay varios informes que abogan por el uso de estas enzimas proteolíticas para el tratamiento de trastornos inflamatorios. Mientras que otros informes indican que, a pesar de la amplia experiencia clínica, su actividad antiinflamatoria no ha sido probada y es controvertida.

El estudio de la literatura indica que hay escasez de información sobre la serratiopeptidasa y la interacción con los AINE. Dado que aún existen controversias sobre el papel de las enzimas proteolíticas como la quimotripsina, la tripsina y la serratiopeptidasa en la inflamación. (31)

## **Introducción**

Las enzimas proteolíticas, también conocidas como proteasas o peptidasas, son las responsables de catalizar la hidrólisis de los enlaces peptídicos de otras proteínas, dando como resultado la producción de péptidos o aminoácidos libres. Muchas de ellas son importantes en la modificación y procesamiento post-traducciona, debido a que poseen alta especificidad por su sustrato, dando lugar a la escisión selectiva de proteínas. (3)

Estas enzimas están ampliamente distribuidas en animales, plantas, microorganismos y hongos, en donde participan en una gran cantidad de procesos fisiológicos, además de estar involucradas en todo el ciclo de vida de las proteínas, desde su biosíntesis, control de destino y activación, hasta su degradación, desempeñando funciones que incluyen, la división celular, la transducción de señales, la esporulación, la digestión de las proteínas de los alimentos, la regulación de la presión arterial, la síntesis de proteínas virales, la apoptosis, el procesamiento de hormonas polipeptídicas, la degradación de proteínas plegadas incorrectamente, la autólisis, la protección contra péptidos dañinos y enzimas, entre muchas otras.

Las proteasas son de gran interés industrial, por lo que, en el mercado mundial de enzimas, representan uno de los tres grupos más grandes y abarcan aproximadamente el 60% de la venta total. Tan solo en el año 2010, de los 3,300 millones de dólares que se generaron en este campo, las proteasas aportaron la mayor contribución. Estas proteínas además de poseer gran importancia biológica, también se usan en varias aplicaciones que incluyen las industrias de alimentos, de bebidas, del cuero, farmacéuticas, médicas y de detergentes, La gran diversidad de proteasas, en contraste con la especificidad de su acción, ha atraído la

atención mundial en los intentos de explotar sus aplicaciones fisiológicas y biotecnológicas, (32)

### **Mecanismo de acción**

La serina es uno de los veinte aminoácidos componentes de las proteínas codificados mediante el genoma.

El estereoisómero natural es el L. Además de poseer todas las propiedades comunes a la  $\alpha$ -aminoácido, tiene un grupo hidroxilo en la posición 3, por lo que se le clasifica como aminoácido polar. La serina es un aminoácido no esencial. Sus codones son UCU, UCC, UCA, UCG, AGU y AGC. Sólo el estereoisómero L aparece de forma natural en las proteínas.

Es elemento de síntesis proteica para el desarrollo y la recuperación muscular. Además, por su capacidad de convertirse en glucosa sirve como fuente de energía en situaciones de ayuno o déficit de energía.

Por otro lado la peptidasas son enzimas que rompen los enlaces peptídicos de las proteínas. Para ello, utilizan una molécula de agua (mediante hidrólisis), por lo que se clasifican como hidrolasas.

Las proteasas se encuentran presentes en todos los seres vivos en los cuales participan tanto en la hidrólisis de proteínas no deseadas así como en la regulación de diferentes procesos fisiológicos.

Las peptidasas se clasifican de acuerdo a las similitudes de su estructura tridimensional. Estas incluyen los clan que contienen todas las peptidasas que se han originado de un mismo ancestro común de peptidasas. Si la estructura tridimensional no está disponible, la clasificación se hace basándose en el orden de los residuos catalíticos de la cadena peptídica y las secuencias que los flanquean.

## Serina peptidasas

Las proteasas de serina son hidrolasas que degradan enlaces peptídicos de péptidos y proteínas y que poseen en su centro activo un aminoácido serina esencial para la catálisis enzimática. Esta clase de enzimas (clasificadas como EC 3.4.21.) incluye a la tripsina, quimotripsina, subtilisina, granzima y otras.

Las serina proteasas cortan la cadena polipeptídica en el lado carboxilo de aminoácidos específicos, esto es, reconocen secuencias en la estructura primaria. Por ejemplo, la tripsina corta en el lado carboxilato de los residuos básicos como la lisina o la arginina, mientras que la quimiotripsina lo hace junto a residuos hidrófobos, como la fenilalanina.

Existe una cierta homogeneidad estructural en cuanto a conformación estructural de las serina proteasas, lo que sugiere una relación evolutiva entre ellas. Por ejemplo, las serina proteasas siempre poseen una tríada catalítica de aspartato, histidina y serina ubicadas en la grieta catalítica del sitio activo.

Además, estas enzimas siempre poseen un «bolsillo» situado cerca de la serina del lugar activo. En el caso de la tripsina, este bolsillo le permite captar y mantener aminoácidos básicos (cargados positivamente), gracias a que la enzima posee en ese lugar el grupo carboxilo de la cadena lateral de un ácido aspártico; es decir, la presencia de un residuo ácido en el bolsillo es el que confiere su especificidad a la tripsina, la afinidad hacia el corte en aminoácidos básicos de las proteínas diana, aminoácidos que interactúan mediante interacción electrostática con el grupo ácido del bolsillo.



Durante un período de tiempo, se han utilizado varios fármacos, en su mayoría químicos, para combatir la inflamación aguda y crónica. Recientemente, los medicamentos antiinflamatorios basados en enzimas se hicieron populares sobre los medicamentos convencionales basados en químicos.

La serratiopeptidasa, una enzima proteolítica de la familia de la tripsina, posee un enorme alcance para combatir la inflamación. La serina proteasa posee una mayor afinidad por la ciclooxigenasa (COX-I y COX-II), una enzima clave asociada con la producción de diferentes mediadores inflamatorios que incluyen interleucinas (IL), prostaglandinas (PG) y tromboxano (TX). Actualmente, la artritis, la sinusitis, la bronquitis, la enfermedad fibroquística de la mama y el síndrome del túnel carpiano, son los principales trastornos inflamatorios que afectan a todo el mundo.

Para vencer la inflamación, tanto en el mundo agudo como crónico, el médico se basa principalmente en medicamentos convencionales. Los medicamentos más comunes para combatir la inflamación aguda son los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) solos o en combinación con otros medicamentos. Sin embargo, durante la inflamación crónica, los AINE se utilizan a menudo con fármacos esteroides como los trastornos autoinmunes. Estos fármacos poseen varias limitaciones como efectos secundarios y riesgos contraproducentes de su uso.

Para superar estas limitaciones y complicaciones, surgieron fármacos basados en enzimas (antiinflamatorios) que apuntan a un nuevo máximo desde la última década. Serina proteasa, se ha informado de la familia proteolítica más grande para varias aplicaciones terapéuticas, incluido el antiinflamatorio. La serratiopeptidasa es una enzima líder que tiene un historial muy largo en medicina como fármaco antiinflamatorio eficaz.

El estudio actual enfatiza el escenario actual y las perspectivas futuras de la serratiopeptidasa como fármaco antiinflamatorio. El estudio también ilustra un análisis comparativo de fármacos convencionales y terapéuticos basados en enzimas para combatir la inflamación.

Cuando nuestro sistema inmunológico detecta una señal de daño tisular, determinadas células colaboradoras comienzan a secretar una serie de proteínas mensajeras (citoquinas) encargadas de la comunicación celular.

La acción fundamental de las citoquinas consiste en la regulación del mecanismo de la inflamación.

Hay citoquinas que favorecen la inflamación en la fase aguda (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-8, interferones) y otras citoquinas que la inhiben (por ejemplo, la IL-10). El desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias es lo que provoca que la inflamación no se resuelva correctamente. Las enzimas proteolíticas pueden actuar restableciendo este equilibrio y ayudan a resolver de manera rápida y eficiente el proceso inflamatorio agudo antes de que cronifique.

La terapia enzimática sistémica consiste en la administración por vía oral de una combinación de diversas enzimas proteolíticas con el objeto de regular los procesos metabólicos corporales que ayuden a aliviar el dolor asociado a procesos inflamatorios. Una vez las enzimas proteolíticas se absorben y entran en el torrente sanguíneo se unen a una proteína plasmática llamada alfa-2-macroglobulina (alfa 2M), la cual actúa como inhibidor de proteasas. (33)

Dicha unión forma un complejo que provoca un cambio en la conformación de la alfa 2M permitiendo de esta forma que pequeños péptidos (citoquinas) se adhieran al sitio libre de unión y puedan ser

transportadas para su posterior degradación. De esta manera se restauran los niveles adecuados de citoquinas que permiten dar por finalizado el proceso inflamatorio. (34)

### **Danzen**

La serratiopeptidasa (Danzen) es una enzima proteolítica producida por la especie serratia E15, aislada del intestino del gusano de seda. Se ha convertido en uno de los medicamentos más utilizados tanto por médicos como por cirujanos y se dice que tiene eficacia para reducir la inflamación a través de la degradación de varios mediadores inflamatorios.

La serratiopeptidasa se prescribe principalmente en enfermedades inflamatorias y en algunos trastornos no inflamatorios, aunque con menos frecuencia debido a sus efectos analgésicos. Incluso se utiliza con mucha frecuencia en el postoperatorio para mejorar la cicatrización y reducir la inflamación de la herida quirúrgica. (35)

La serratiopeptidasa se ha utilizado en Europa y Asia durante más de 30 años, pero es relativamente nueva en Estados Unidos y Canadá.

Tiene potentes propiedades antiinflamatorias. Los estudios clínicos han demostrado que es eficaz para reducir la hinchazón y el edema y metabolizar los tejidos cicatriciales en el cuerpo y es particularmente útil para la hinchazón postraumática, la enfermedad fibroquística de las mamas y la bronquitis. Puede digerir tejido muerto, coágulos de sangre, quistes y placas arteriales.

Las propiedades antiinflamatorias de la serratiopeptidasa se estudiaron por primera vez en Japón en 1967. Más tarde, durante la década de 1970, estas formulaciones de enzimas parenterales fueron reemplazadas por sus sucesoras con recubrimiento entérico. Durante las

décadas de 1980 y 1990, una investigación separada realizada en Europa y Japón propuso que la serratiopeptidasa es el agente más eficaz para reducir la inflamación entre todas las preparaciones enzimáticas.

La serratiopeptidasa se usa sola o en combinación con otros medicamentos para tratar la inflamación. Se ha demostrado que es una alternativa superior a los AINE tradicionales como el diclofenaco sódico y el ketoprofeno. (36)



fig5. Presentación del fármaco versión de patente



Fig4., presentación del fármaco versión genérico

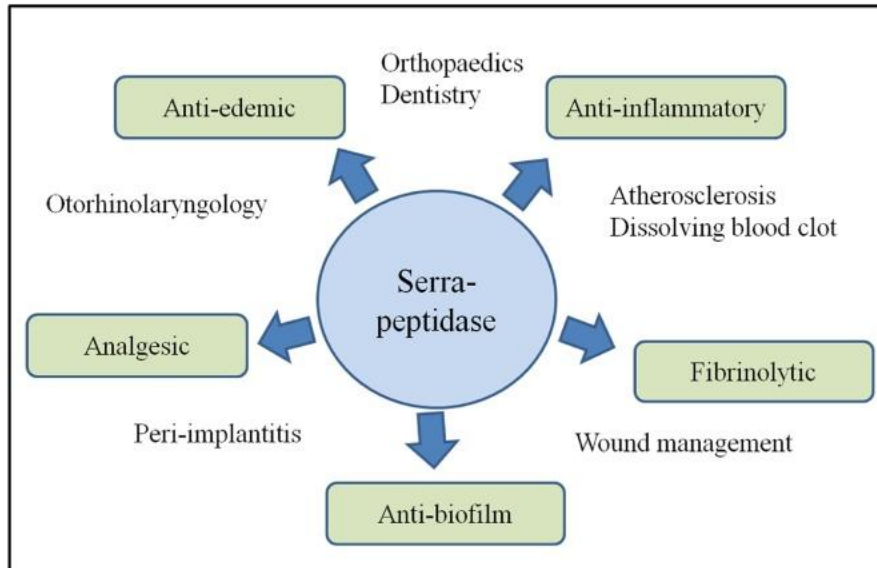


Fig6.- Propiedades de la serratiopeptidasa que contribuyen a sus amplias aplicaciones en terapéutica (37)

### Farmacocinética

Existe poca literatura disponible sobre la absorción y seguridad de la serratiopeptidasa en el cuerpo humano. Se sabe que la serratiopeptidasa administrada por vía oral se absorbe a través del intestino y se transporta a la sangre. La absorción intestinal de la serratiopeptidasa se ha probado en ratas evaluando su concentración en plasma, extracto linfático y de tejido inflamatorio utilizando la técnica de inmunoensayo enzimático sándwich. El estudio mostró que la concentración de serratiopeptidasa en plasma y linfa depende de la dosis.

La concentración plasmática máxima se alcanzó entre 0,25 y 0,5 h después de la ingesta y la enzima se pudo medir hasta 6 h. Además, demostró que la concentración de serratiopeptidasa era mayor en el tejido inflamatorio que en el plasma. Los autores propusieron que la serratiopeptidasa se absorbe en el intestino y se distribuye a los sitios inflamatorios a través de la sangre o la linfa. La serratiopeptidasa forma un complejo con el inhibidor de la proteasa plasmática alfa-1. (38) y una macro

globulina en una proporción de 1: 1, como se observó en un estudio en ratas. Esta unión enmascara su antigenicidad con un 20% de retención de su actividad caseinolítica original. Este complejo ayuda a transportar la serratiopeptidasa a través de la sangre a los sitios de destino. La dosis de serratiopeptidasa generalmente varía de 10 a 60 mg por día (2000 / mg unidad de actividad). Se recomienda encarecidamente obtener una receta para la serratiopeptidasa de expertos en salud porque su dosis requerida varía según la aplicación y el estado de la enfermedad. (39)

La serratiopeptidasa es una molécula natural que se utiliza desde hace décadas, por lo que se considera comúnmente segura. La seguridad de esta enzima en diferentes áreas de la terapéutica está respaldada por varios estudios(28) en los que no se informaron efectos secundarios o eventos adversos. Sin embargo, algunos estudios han informado efectos adversos de esta molécula, pero con una frecuencia poco común. La explicación de la misma se ha proporcionado anteriormente en la sección respectiva de esta revisión. Además, el síndrome de Stevens-Johnson (40) y el absceso del espacio bucal también se han descrito como efectos secundarios de esta molécula. Estos efectos secundarios pueden depender de la dosis o posiblemente debido a un efecto de combinación cuando se usan con otros medicamentos. Es necesario realizar estudios clínicos controlados detallados y diseñados científicamente para examinar más a fondo el perfil de seguridad.

Los problemas habituales asociados con la administración de fármacos son la escasa solubilidad, la toxicidad, la inestabilidad, la incompatibilidad y la escasa penetración. Cada fármaco necesita un sistema de administración adecuado en función de sus características.

La serratiopeptidasa sufre un alto riesgo de degradación enzimática en el tracto gastrointestinal debido a su naturaleza proteica. Además, su naturaleza hidrófila provoca una baja permeabilidad a través de la

membrana intestinal. Estos factores imponen el uso de una dosis muy alta para efectos significativos. La liberación controlada y sostenida de serratiopeptidasa es un enfoque vital para disminuir la frecuencia de dosificación y mejorar el cumplimiento del paciente. Por lo tanto, se han estudiado diferentes modos de administración que incluyen nano partículas magnéticas, microesferas, encapsulación en liposomas y emulsificación.

Los perfiles de liberación in vitro y la eficacia in vivo son parámetros importantes que deben estudiarse para desarrollar modos de administración adecuados. (41)

### **Farmacodinamia**

**Cicatrización de heridas:** La serratiopeptidasa ayuda a diluir los líquidos en las zonas inflamadas, facilitando así el drenaje. Esto da como resultado la reducción de la hinchazón, el dolor y mejora la reparación de los tejidos. La serratiopeptidasa también acelera el proceso de curación debido a su propiedad única de disolver el tejido muerto que rodea el área lesionada sin dañar el tejido vivo. Además, hidroliza la bradiginina, la histamina y la serotonina, lo que ayuda a reducir el dolor y la hinchazón y mejora la microcirculación, lo que a su vez favorece el proceso de cicatrización de las heridas. (42)

**Antiinflamatorio:** la serratiopeptidasa actúa como un agente antiinflamatorio al regular las citocinas inflamatorias y, por lo tanto, la aparición de inflamación crónica. Modifica significativamente las moléculas de adhesión celular que guían a las células inflamatorias a los sitios de inflamación. Promueve la cicatrización de heridas, la reparación y restaura la temperatura de la piel en el sitio de inflamación objetivo. Cabe señalar que la serratiopeptidasa es más estable y tiene mayor eficacia cuando se usa en combinación con iones metálicos como zinc y manganeso (43).

Antibiofilm: La capacidad anti-biofilm de la serratiopeptidasa está acreditada por su capacidad de modular la expresión de moléculas de adhesión y reduce las proteínas de la superficie celular de las bacterias. Previene la formación de biopelículas y ayuda a dispersar las biopelículas preformadas. Su capacidad anti-biofilm ayuda a mejorar la penetración de antibióticos a través del biofilm resistente y, por lo tanto, aumenta la susceptibilidad de los biofilm a los antibióticos. (44)

Fibrinolítico: Se sabe que la serratiopeptidasa disuelve los coágulos de sangre y las placas arterioscleróticas al descomponer la fibrina y otros tejidos muertos o dañados. También puede eliminar depósitos de sustancias grasas, colesterol y desechos celulares dentro de las arterias. La propiedad Fibrinolítico de la serratiopeptidasa también puede ayudar con los problemas de sangre espesa, riesgo de accidente cerebrovascular y tromboflebitis (37).

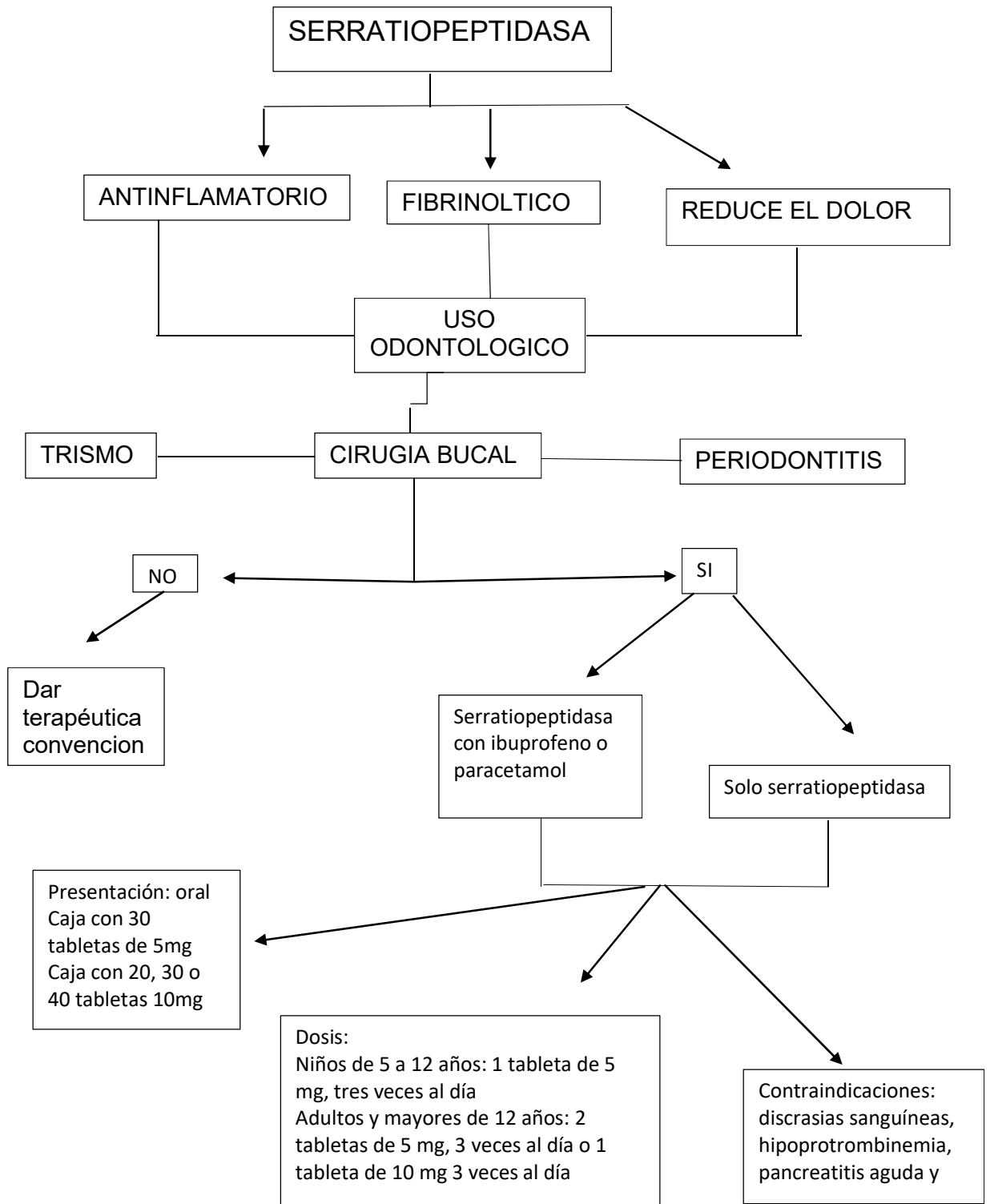
### **Especificaciones**

Se han evaluado nuevos modos de administración en casos de odontología y cicatrización de heridas. (45) Se ha estudiado un nuevo sistema de humedad biocompatible eficaz para el tratamiento completo de las heridas, en el cual se atraparon microesferas de poli (ácido D, L-láctico-co-glicólico) de serratiopeptidasa y gentamicina en hidrogel de gelatina de alcohol polivinílico. Los estudios in vitro e in vivo mostraron la liberación sostenida directa de serratiopeptidasa junto con antibióticos en el sitio de la herida, lo que conduce a un proceso de curación mejor y más rápido. (46) Actualmente, se ha logrado desarrollar una formulación tópica de serratiopeptidasa en forma de ungüento y gel y evaluó sus efectos antiinflamatorios.



Los autores destacaron que la aplicación tópica evita los inconvenientes de la administración oral, incluida la anorexia, las náuseas y las alteraciones gastrointestinales, si las hubiera. Se evaluó una formulación optimizada para el perfil de liberación in vitro y la acción antiinflamatoria in vivo donde se mostró una inhibición satisfactoria del edema de la oreja en un estudio con ratas. La ausencia de reacciones alérgicas en ratas respalda el perfil de seguridad de la formulación de serratiopeptidasa. La dispersión entérica de serratiopeptidasa con el polímero Eudragit ha mostrado resultados prometedores para la liberación controlada del fármaco. (37)

**Modelo de atención odontológico:**



## Bibliografía

1. Lagunas-Alvarado<sup>1</sup> M. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *scielo*. 2017; 33(3).
2. Zamudio Ríos AG. Fármacos En El Control Del Dolor E Inflamación Post Exodoncia Simple Y Quirúrgica Utilizados Por Odontólogos Que Ejercen En Trujillo, 2013. universidad nacional de trujillo. 2013.
3. Abul K. Abbas AHLSP. *inmunología basica* madrid: elsevier saunders ; 2014.
4. Umbert DI. stress inflamación nutrición. instituto i.umbert y equipo de colaboradores. 2017; 11(1).
5. Paola TP. *revista medica clinica las condes* : elseviere; 2012.
6. Tizard I. *inmunología veterinaria españa*: elsevier; 2019.
7. Regal MLL. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *scielo*. 2015; 5(1).
8. Sommer C W. , *Chemokines, and Pain*. 1st ed. seattle: IASP Press; 2010.
9. Oliveira CMBd. *Citocinas y Dolor*. elseviere editorial. 2011; 61(2).
10. Peña pJ. *inmunosalud. Citocinas y sus receptores*. 2021; 1(1).
11. Oppenheim J&HRCEPT. *J. Medical Immunology*. En A. i.. Chicago, USA: Lange Medical Book.; 2001. p.. 167-174.
12. LEZAMAASENCIO P. Rol de quimiocinas y sus receptores en. *TEMAS DE REVISIÓN*. 2006; 3(2).
13. E.E. Aguirre-Siancas. Sustancia P, citocinas proinflamatorias, receptor de potencial transitorio

- vaniloide tipo 1 y COVID-19: una hipótesis de trabajo. US National Library of Medicine. 2020; 36(2).
14. Duharte MJF. Uso y abuso de las prostaglandinas. scielo. 2015; 15(1).
  15. M. MAM. Inflamación, daño y reparación en enfermedades reumáticas. Medwave. 2008; 8(6).
  16. CADAVID LF. SISTEMAS INMUNES ALTERNATIVOS. Revistas Científicas de América Latina. 2011; 16(3).
  17. Leticia Cedillo Barrón MLGyBGC. ¿Qué es y cómo funciona el sistema inmune? ciencia amc. 2015.
  18. FA B. The humoral immune response. fundacion para la formacion e investigacion sanitaria de la region de murcia. 2012; 17(2).
  19. mainer A. Vacunas ARNm frente al SARS-CoV-2, un nuevo hito para la ciencia. palex. 2020.
  20. K. AA. Tipos de inmunidad adaptativa, la respuesta 'mutante' contra la infección. elseviere. 28.
  21. brandan n. Respuesta inmunitaria. En Brandan N. catedral de bioquímica. facultad de medicina : unne; 2007. p. 19.
  22. Lomonte B. Bases moleculares del reconocimiento de los antígenos. scielo. 2000; 13(02).
  23. Gladys2 TIVFCTF. Antigenos y Anticuerpos. scielo. 2014; 44.
  24. Pareja EI. CURSO DE INMUNOLOGÍA GENERAL. Departamento de Microbiología. 1999; 1(11).
  25. DR. CORDERO M,R\*. CONCEPTOS GENERALES SOBRE LA ALBÚMINA. Acta Médica Costarricense. ; 28(. 1: 32-38).

26. Céspedes JAR. Las proteínas plasmáticas, una mirada abarcadora y práctica. *multimed.* 2007; 11(4).
27. Vargas-Ruiz DÁG. El fi brinógeno: su fi siología e interacciones en el sistema. *revista mexicana de anestesiología.* 2016; 39(3).
28. Ai-Khateeb T.H. NY. Effect of proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008; 37(264–268.).
29. I DEJMR, Corrales DYM. Bioestimulación facial con plasma rico en plaquetas. *scielo.* 2015; 19(2).
30. ALEXIS RODRÍGUEZ-ACOSTA1 2AMSESEES. SISTEMA FIBRINOLÍTICO: MÉTODOS DE ESTUDIO Y HALLAZGOS EN VENENOS DE SERPIENTES DE LOS GENEROS Bothrops, Crotalus, Micrurus. *scielo.* 2016; 28(04).
31. Swamy AHMV. Effect of Some Clinically Used Proteolytic Enzymes on Inflammation in Rats. *pubmed.* 2008; 1(70).
32. VIGUERAS-MORALES YS. Capítulo I Enzimas proteolíticas: Generalidades y la importancia de las aspartil. En Y. Viguera XTMRyYM, editor. *La ciencia y las mujeres en Mexico. queretaro: Handbooks-©ECORFAN-Mexico; 2019. p. 1- 15.*
33. al LJe. Cytokine binding and clearance properties of proteinase-activated alpha 2-macroglobulins. *Lab Invest.* 1991; 65(1).
34. al FKe. Protease activation of alpha2-macroglobulin modulates a chaperone-like action with broad specificity. *Biochemistry.* 2008; 47(4).
35. Raza MU. Serratiopeptidase: A drug without clear benefits. *jpma.* 2020; 70(12).

36. Gupte V. Analytical techniques for serratiopeptidase: A review. US National Library of Medicine. 2017; 7(4).
37. Swati B. Jadhav aNSARVRaAR. Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications. pubmed. 2020; 28.
38. Moriya N. SA,YH,FH,YK. Intestinal absorption of serrapeptase and its distribution to the inflammation sites. Japan Pharmacol. 2003; 31(659–666).
39. Kakinuma A. MN,KK,SH. Repression of fibrinolysis in scalded rats by administration of serratia protease. Biochem. Pharmacol. 1982; 31(2861–2866).
40. Moitra S. SS,BI,DP,TSKD. Serratio peptidase combination induced stevens–Johnson syndrome - A rare case report with review of literature. J. Clin. Diagn. Res. 2014; 8(8- 11).
41. Patel V.R. AYK. Nanosuspension: an approach to enhance solubility of drug. J. Adv. Pharm. Technol.. 2011; 8(11).
42. Desser L. RA,KE,PW. Cytokine synthesis in human peripheral blood mononuclear cells after oral administration of polyenzyme preparations. Oncology. 2003; 50(403- 407).
43. M. T. The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation. Asian J. Pharm. Sci. 2017; 12(209-215).
44. Selan L. AM,PR. Compounds from natural sources for new diagnostics and drugs against biofilm infections. En D D.; 2016. p. 487–509.
45. Singh D. SMR. Development of antibiotic and debriding enzyme-loaded PLGA microspheres entrapped in PVA-gelatin hydrogel for complete wound management. Artif. Cell. Blood Sub. Biotechnol. 2014; 40(5).

46. Nirale N.M. MMD. Topical formulations of serratiopeptidase: development and pharmacodynamic evaluation. Indian J. Pharm. Sci. 2010; 70(1).
- 47.
48. Vinay Kumar AKANFyJA. Patología estructural y funcional de Robbins y Cotran. elseviere. 2010; 8.