

MEDIADORES DE LA REACCION ALERGICA:
LA SUBSTANCIA DE REACCION LENTA
(SRL-A)

Dr. Plutarco Naranjo

Universidad Central y Laboratorios
LIFE, Quito, Ecuador

Feldberg y Kellaway (1938) descubrieron que cuando se perfundía el pulmón del cobayo con veneno de cobre, en el líquido efluente, aparecía alguna substancia que producía una lenta contracción del intestino aislado, a la que llamaron "substancia de reacción lenta". (slow reacting substance; SRS). Poco tiempo después, Kellaway y Trethewie (1940) encontraron que una SRS aparecía también cuando al pulmón del cobayo, sensibilizado anafilácticamente, se le ponía, in-vitro, en contacto con el correspondiente antígeno, es decir que tal tipo de substancia se liberaba también a consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo. A este compuesto se le ha denominado "substancia de reacción lenta de la anafilaxis" (SRS-A).

La histamina, la acetilcolina y otras substancias producen, in-vitro, una rápida y violenta contracción del intestino, llegando al máximo de la contracción entre uno a dos segundos (Fig. 1). Con la primera lavada de la preparación se produce la relajación completa del intestino. Esta contracción puede inhibirse ^{totalmente} por completo, mediante la administración previa de una dosis apropiada de un antihistamínico o atropina, respectivamente. Cuando a la preparación, in-vitro, se le agrega la SRS, la contracción intestinal se inicia recién después de 8 a 12 segundos de latencia, y lentamente va progresando hasta alcanzar su

Fig.
1

máxima intensidad, después de 1 a 3 minutos. La relajación es, igualmente, lenta a pesar de múltiples lavados (Fig. 1). Este efecto no se inhibe ni con antihistamínicos ni con anticolinérgicos (Fig. 2).

*Fig
2*

Brocklehurst, en 1960, demostró que la SRS-A jugaba algún papel fisiopatológico en la bronco-obstrucción inducida en el hombre por mecanismo antigénico.

Naturaleza química de la SRS-A

A pesar del esfuerzo desarrollado durante la última década la estructura química de la SRS-A aún no ha sido posible determinar. En primer lugar, hay que aclarar que diversos compuestos químicos producen contracción lenta de la fibra lisa de ciertos órganos, entre ellos, varias prostaglandinas, la irina, ciertos fosfolípidos oxidados. En segundo lugar, no hay pruebas evidentes de que la substancia de reacción lenta que se libera por interacción del antígeno con el correspondiente anticuerpo, en las distintas especies animales, sea exactamente la misma. Por el contrario, parece que difieren parcialmente, por lo cual Orange y Austen (1968) sugieren especificar, con una abreviación, la especie animal a la que pertenece la SRS-A. En tercer lugar, en el líquido de perfusión del pulmón del cobayo sensibilizado y sometido al antígeno respectivo, se han encontrado dos substancias de reacción lenta, separables electroforéticamente. Por hoy la denominación de SRS-A hace referencia a cualquiera substancia que produzca contracción lenta de la fibra lisa y se libere por mecanismo inmunológico.

Se ha podido establecer (Orange, 1972) que la SRS-A es un compuesto de carácter ácido, de poco peso molecular (se supuso, sin confirmación, que su estructura química estaba relacionada con la del ácido neuramínico). Algunas de sus características físico-químicas, (según las investigaciones de Chakravarty, 1959), son las siguientes: hidrosolubilidad y ligera liposolubilidad, inestabilidad química (su actividad desaparece en pocas horas a días), termolabilidad, rápida inactivación en medio ácido, alteración por agentes oxidantes o reductores; se adsorbe o liga fácilmente tanto a proteínas como a fosfolípidos. Las enzimas proteolíticas como: papaina, tripsina y quimotripsina no la alteran (Brocklehurst, 1962). También es resistente a la acción de enzimas como: carboxipeptidasa, aminopeptidasa y las fosfolipasas A, B, C y D.

Actividad biológica de la SRS-A

La SRS-A es un potente agente farmacodinámico que a concentración de nanogramos, produce la contracción de la fibra lisa, especialmente de dos órganos: intestino y bronquios. En la Tabla I, basada en Orange y Austen (1968), se presentan algunas diferencias de efectos sobre fibra lisa producidos por varias substancias relacionadas con las reacciones de hipersensibilidad. La potencia de la SRS-A, por ahora se determina en "unidades" (Brocklehurst, 1960; Berry y Collier, 1964), siendo 1U el equivalente a 5 ng (5×10^{-9}) de histamina (en ensayo en intestino aislado de cobayo). La SRS-A no produce taquifilaxis. Su efecto espasmogénico no es

Tabla

I

inhibido por la atropina, los antihistamínicos y antiserotoninicos. La clorciclicina ejerce un ligero efecto antagonico (Kimura y colab., 1960).

La SRS-A potencializa el efecto de la histamina sobre el intestino y el bronquio, y antagoniza el efecto broncodilatador de las prostaglandinas E.

Produce aumento de la permeabilidad vascular (Brocklehurst, 1967; Orange y Austen, 1969) que varía según la especie animal y el órgano; en la piel, el efecto es mayor en el mono (puede llegar hasta la hemorragia y la necrosis), es moderado en el cobayo y escaso en la rata. Comparativamente con las prostaglandinas, la SRS-A es más potente espasmodeno sobre intestino y bronquio y también produce mayor aumento de la permeabilidad capilar. No obstante este efecto local sobre el lecho capilar, la SRS-A produce muy poco efecto hipotensivo (Brocklehurst, 1962).

La inyección intravenosa, al cobayo, de la SRS-A, entre otros efectos, produce la liberación de la PGE₂ que podría interpretarse como un mecanismo de compensación homeostático, más aún si se tiene en cuenta que la inyección intravenosa de PGE₂ (Orange, 1972) previene completamente la broncoconstricción por histamina, acetilcolina y bradikinina.

In-vitro, al perfundir pulmón de cobayo normal con la SRS-A, se produce liberación de PGE₂ por lo que podría interpretarse que la liberación de PGE₂ del pulmón sensibilizado y sometido a perfusión con el corres-

pondiente antígeno, se efectúa total o parcialmente por mediación de la SRS-A.

La liberación de SRS-A

A diferencia de lo que sucede con la histamina, la SRS-A no se encuentra almacenada en ningún tejido o célula. Debe ser sintetizada y liberada bajo la influencia de cierto estímulo. De acuerdo a los ensayos preliminares de Valentina y Colab. (1967) y Gottman y Colab. (1967), aunque es posible que otras células, como el monocito o el macrófago liberen pequeñas cantidades de la SRS-A, es evidente que, en la rata, el polymorfonuclear y el mastocito son las células especializadas en esta respuesta biológica.

Mediante la inmuno y radioinmunoelectroforesis así como otras técnicas de laboratorio se puede demostrar que en el suero sanguíneo de la rata hay por lo menos 5 inmunoglobulinas, de las cuales 4 son más abundantes y por sus características físico-químicas y biológicas podrían identificarse como IgG_a, IgG_b, IGA e IGM; la quinta, que sólo aparece con técnicas de laboratorio más finas, es termolábil y homocitotrópica y, por lo mismo, podría considerarse como la homóloga a la IgE de la especie humana (Beach y Colab. 1968; Becker y Austen, 1966).

En la rata tanto la IgG_a como la homocitotrópica (Tabla II) son capaces de liberar los mediadores químicos de la reacción anafiláctica, incluida la SRS-A; pero mientras la IgG_a induce la neosíntesis y liberación

de SRS-A, en los polimorfonucleares y hay indicios de que interviene el complemento (Muller, 1967; Orange y Colab. 1968), la inmunoglobulina homocitotrópica induce tal fenómeno en los mastocitos (Orange y Colab. 1969). Según parece (Morce y Colab. 1969) depende de la forma de inmunización del animal para que intervenga el un anticuerpo o el otro en la interacción con el antígeno, la activación de una esterasa y la consiguiente liberación de la histamina preformada y por fin la síntesis y más lenta liberación de la SRS-A.

La inmunoglobulina responsable de la liberación de la SRS-A, varía según la especie animal. En el coba yo es la 7S gama 1, mientras en el hombre, como ha demostrado Ishizaka y Colab., 1969, es la reagina o IgE que es termolábil.

Es interesante anotar que la misma inmunoglobulina ^{Tanto} interviene ^{en tanto} en la liberación de histamina, cuanto en la de SRS-A y que en ambos casos hay un paso químico común ^{previo:} la interacción de esta inmunoglobulina con el antígeno activa, en presencia de Ca^{++} una serina esterasa, reacción química que consume energía producida glicolíticamente y que inicia la serie de eventos químicos que culminan con la liberación de los dos mediadores de la reacción alérgica.

Facilitación e inhibición de la liberación de SRS-A

La liberación de la SRS-A puede ser facilitada o aumentada por la acción de ciertas substancias como los ácidos dicarboxílicos, entre ellos el ácido succínico y

el ácido málico o sus sales, que al mismo tiempo potencian también la liberación de histamina dependientes del mecanismo inmunológico (Austen y Brocklehurst, 1961). Por el contrario los ácidos grasos monobásicos inhiben, en el pulmón del cobayo, la liberación de los dos mediadores químicos, pero este efecto inhibidor disminuye con el aumento de la longitud de la cadena molecular.

La aguda observación clínica de Salazar-Mallén (1965) de que ciertos asmáticos tratados, por su parásitosis, con dietilcarbazina (Hetrazán), mejoraban de su estado asmático, llevó a investigar el mecanismo de acción de esta substancia, habiéndose encontrado (Orange y Colab., 1968) que inhibía parcial y selectivamente la liberación de la SRS-A. Este descubrimiento incitó numerosas investigaciones dirigidas a encontrar drogas más potentes como inhibidoras de la liberación de la SRS-A. Entre otras series se han estudiado derivados piperazínicos, como el propio Hetrazán (Fig. 3) y derivados piridínicos como la isoniazida, compuestos que resultaron poco potentes y sin mayor interés terapéutico, hasta que Cox (1967) y Alteunayan (1967) encontraron que el cromoglicato sódico, perteneciente a otro grupo químico inhibía fuertemente tanto de histamina como de SRS-A, inducidas por el anticuerpo homocitotrópico en los animales de laboratorio y en el hombre, por lo cual este compuesto químico se ha empleado ya en forma extensa en el tratamiento paliativo del asma, durante los últimos años (Pepys y Col., 1968).

Fig.
3

Recientemente se ha descubierto (Assem 1973 y 1974; Fullarton 1973 y Gayrard 1973) que un derivado oxoxanténico (Fig. 3) parcialmente parecido al cromoglicato, el AH-7725, produce efectos muy semejantes al cromoglicato disódico, también en animales de experimentación y el hombre, con la ventaja de que puede ser administrada por vía oral y no necesariamente por aerosol.

SRS-A y asma

El papel fisiopatológico de cada mediador de las reacciones de hipersensibilidad, varía según el órgano o tejido de choque y según la especie animal. En el cobayo, el choque anafiláctico, es un fenómeno predominantemente histamínico. La liberación de histamina es tan grande y rápida que el animal puede morir por broncoespasmo antes de que haya transcurrido el tiempo necesario para que se liberen otros mediadores. En ensayos in-vitro, con pulmón de cobayo, se obtiene también la liberación de SRS-A y en la reacción anafiláctica prolongada (protracted) se encuentra la participación del sistema de la kalicreína (Brocklehurst y Lahiri, 1962); en efecto, se encuentra que en la sangre del cobayo aumenta la concentración de kininas y disminuye la de kininógeno, lo cual podría significar que en esta reacción anafiláctica prolongada interviene también otra inmunoglobulina (posiblemente la 7S gama 2) que es capaz de activar el sistema del complemento. Hay razones para considerar que en el asma alérgica del hombre, la SRS-A juega un papel fisiopatológico predominante. Por más que en la reacción asmática hay participación de la

histamina, ésta tendría un valor secundario, pues el acceso asmático, ^{entre otras características} ni se previene ni cede con antihistamícos. La serotonina no se libera en la reacción alérgica humana y no produce broncoespasmo en el hombre. La bradiquinina y la PGF_{2a}, aunque producen obstrucción bronquial, la contracción de la fibra lisa está sujeta a la taquifilaxis, lo cual no sucede en la broncoobstrucción asmática. Por exclusión de los mediadores y agentes biológicos conocidos hasta hoy queda la SRS-A como la substancia más idónea para mantener la broncoobstrucción en forma prolongada.

De los experimentos in-vitro se deduce que tanto el pulmón del mono (Brocklehurst, 1960) como el pulmón humano sensibilizado pasivamente (Parish, 1967, Ishizaka y Colab., 1969), liberan SRS-A, cuando se agrega a la preparación el respectivo antígeno. Más aún, según ha demostrado Ishizaka (1969), en ensayos de anafilaxis invertida, la inmunoglobulina que interviene en este fénomeno es la IgE, en tanto que las otras no participan en la liberación de la SRS-A.

Sin embargo, la reacción asmática no es susceptible de limitarla a un esquema tan sencillo, como sería considerarla dependiente sólo de una reacción tipo I o inmediata, en la que interviene, específicamente, la IgE, por el contrario Pepys (1974) ha demostrado que, en ciertos casos y sobre todo en la aspergilosis broncopulmonar alérgica hay una reacción asmática "dual", es decir de tipo I, en la que interviene la IgE y de tipo III (tipo Arthur) en la que intervienen anticuerpos

precipitantes. En el caso de intervención del tipo III el esquema se complica grandemente por la participación de varios mediadores que se liberan en la "cascada del complemento" y aún queda por probarse que ~~en el asma no~~ hubiera ninguna participación de la reacción tardía o inmunocelular.

SRS-A, prostaglandinas y receptores- β

El intercambio gaseoso a nivel del epitelio pulmonar depende, de un delicado balance de la actividad de la fibra lisa, tanto del bronquio que regula el flujo del aire, cuanto del precapilar que regula el flujo sanguíneo. El sistema neurovegetativo ejerce el control fisiológico y las catecolaminas, liberadas por el sistema simpático, actuando sobre los receptores- β bronquiales, son capaces de producir broncodilatación al tiempo que, actuando sobre los receptores alfa, de los ^{en ciertos territorios vasculares,} vasos producen vasoconstricción, además las substancias beta-estimulantes inhiben la liberación de histamina y SRS-A (Orange, 1972). Fisiológicamente y sobre todo patológicamente otros mediadores químicos son capaces de producir broncoconstricción acompañada de vasodilatación y aumento de la permeabilidad, es decir, en general las alteraciones que caracterizan a la inflamación. Entre tales substancias se encuentran, precisamente, la histamina, la SRS-A, las kininas. Al parecer, hay mecanismos de autorregulación que impiden que se perpetúen los trastornos vasomotores o músculo-contráctiles de una reacción alérgica o anafiláctica, pero esos mecanismos, en ciertas circunstancias, pueden volverse insuficientes.

Aunque todavía no se conocen todos estos mecanismos de autorregulación, es posible esquematizar uno de ellos. En primer lugar, es ya bien sabido (Robinson, 1971) que las catecolaminas, a nivel de la membrana y más específicamente, de los receptores beta-adrenérgicos, activan la adenilciclasa que actuando sobre el ATP producen un marcado aumento intracelular de 3'5'-adenosina monofosfato cíclico (cAMP) que, en último término produce la relajación de la fibra lisa bronquial (Fig. 4). Las PGE, y sobre todo la PGE₂, actuando sobre otros receptores, produce los mismos efectos (Fig. 5), en tanto que la PGF_{2a}, que no actúa sobre la adenilciclasa no só
que no produce broncodilatación sino
determinada por el contrario, broncoconstricción (Zurier, 1974; Wilson, 1974; Anderson y Colab., 1974). Además la administración intravenosa de PGE₂ previene, en el cobayo, la bronco-constricción producida por la histamina, la acetilcolina, la bradikinina y la SRS-A; efecto que no es modificado por la vagotomía, la adrenalectomía o el pretratamiento con reserpina o propanolol (Rosenthal y Colab., 1968). En el hombre normal la PGE₁ y la PGE₂, administradas mediante aerosol, no modifican el volumen espiratorio forzado (FEV₁), pero en asmáticos producen aumento de este parámetro debido a la broncodilatación que ocasionan (Cuthbert, 1969).

Con relación al papel que juegan los receptores químicos, cabe anotar que se ha especulado acerca de la posibilidad de que el asma estuviera condicionada por una deficiencia de receptores beta-2-adrenérgicos.

En segundo lugar, experimentalmente (Orange, 1973), se ha demostrado que las PGE₁ y PGE₂ inhiben la liberación de histamina, de SRS-A y de enzimas lisosomales (Fig. 5) en varias especies animales, incluyendo al hombre (ensayos in-vitro, con pulmón humano sensibilizado con IgE), inhibición que es más marcada que la producida por las catecolaminas beta-estimulantes. De otra parte, como se indicó ya, la inyección intravenosa, al cobayo, de SRS-A, produce liberación de PGE.

Los eventos sobresalientes en el proceso de autorregulación serían pues, los siguientes: 1) El anticuerpo homocitotrópico se fija en las células intermedias, como el mastocito (I); 2) El antígeno interactúa con la IgE a nivel del pulmón ^{que se ha} fija ^{lo} a las células intermedias (II) ^{sobre todo de los} ~~que se ha~~ y ^{una actividad corta} bronquios y se produce cierta liberación de histamina y sobre todo de SRS-A (Fig. 6); 3) Estos mediadores producen contracción de la fibra lisa, vasodilatación, aumento de la permeabilidad y otros trastornos que determinan la bronco-obstrucción; 4) La SRS-A induce (III) ^{la producción y} liberación de PGE₁ y PGE₂; 5) Las PGE, de una parte, producen broncodilatación y de otra inhiben la liberación subsiguiente de histamina y SRS-A, con lo cual concluiría, la serie de eventos fisiopatológicos. La perpetuación del asma podría deberse a una falla o agotamiento de este mecanismo autorregulador. Desde luego este esquema es sobre simplificado y no deja lugar a la intervención de la PGF_{2a}. Las prostaglandinas del grupo E, en ciertos efectos fisiológicos son agonistas de las del grupo F, mientras son antagonistas en otras.

actividades (Wilson, 1974; Anderson y Colab., 1974). Por ejemplo, ambos tipos producen inflamación, contracción de la fibra lisa del intestino del cobayo, mientras son antagonistas en el fenómeno de agregación de las plaquetas humanas. La PGE inhibe la agregación y la PGF aumenta. Así mismo son antagonistas en el fenómeno de hinchamiento de los eritrocitos; en los cambios de presión arterial en el perro (la PGE_2 es hipotensiva y la PGF_{2a} , hipertensiva) y sobre todo a nivel de la fibra lisa bronquial tanto del cobayo como del hombre, donde la PGE es relajadora y la PGF es constrictora. Se especula (Zurier, 1974) que en el asma, por un error químico puede producirse la PGF en vez de la E o que la PGE se transforma en F. En todo caso se trataría de una falla del mecanismo autorregulador, mientras la persistente reacción inmune estaría liberando ~~los mediadores~~ de nuevas oleadas de polimorfonucleares o de mastocitos la SRS-A, contra la cual no disponemos de una droga antagonista.

Los elementos figurados de la sangre, en particular leucocitos y plaquetas así como los mastocitos y macrófagos permiten la investigación in-vitro (Scott, 1970, Weissman y Colab., 1971, Lichtenstein y De Bernardo, 1971), del efecto de numerosas substancias que determinan cambios en la concentración de la adenosina monofosfato cíclica y la liberación de mediadores de la inflamación o de la reacción alérgica o anafiláctica. En primer lugar, habría un mecanismo bioquímico que se activa inmunológicamente, cuando el antígeno interacciona con la inmunoglobulina E fija a la membrana leucocitaria, después de lo cual se activa una serina esterasa y a través de varios pasos químicos se produce una disminución de la concentración del cAMP, quedando como consecuencia final la ~~inhibición de~~ liberación de histamina o de substancia de reacción lenta ^{Fig. 1}. En segundo lugar, pueden distinguirse mecanismos reguladores y quizás autoreguladores de la liberación de mediadores y de enzimas lisozomales, que pueden entrar en juego en condiciones fisiológicas o cuando las células son el blanco de la reacción antígeno anticuerpo. De una parte, existiría uno o más sistemas inhibidores de la liberación de mediadores químicos, entre los cuales, por ahora, por lo menos pueden distinguirse dos mecanismos: uno a cargo de substancias beta agonistas, que representarían la intervención fisiológica o fisiopatológica del sistema simpático y del sistema hipotálamo-hipófisis-medula suprarrenal y por otra representado por las prostaglandinas E_1 y E_2 . Los dos tipos de substancias actuarían sobre receptores diferentes, pues la prostaglandina es activa aún después de la adición al medio de suspensión de las células de substancias beta bloqueantes, pero ambas clases de substancias dan por resultado un aumento de la concentración del cAMP y, consiguientemente, la inhibición de la agregación de los microtúbulos y la liberación de la histamina, así como inhibición de la síntesis y excreción de la SRS-A, de otra existiría un ...

sistema que estimule o facilite la potencia la liberación de los mediadores, que estaría a cargo del sistema parasintético y de sus mediadores, la acetil colina. Según parece, la acetil colina no modifica la concentración de cAMP y actuaría en un paso químico más avanzado (Fig. 7). Es posible que en forma agonista actúe la prostaglandina PGF_{2a}, para esto requiere aún la comprobación experimental.

Fig
7

Desde el punto de vista terapéutico se vislumbra la necesidad de obtener, por lo mismo: a) mejores inhibidores de la liberación de mediadores de la reacción asmática; b) antagonistas de la SRS-A; c) prostaglandinas naturales o sintéticas del tipo E.

R e s u m e n

La substancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A) pertenece al grupo de las substancias que producen una lenta, progresiva y sostenida contracción de la fibra lisa. Se libera por interacción del antígeno con ciertos anticuerpos; en el hombre, por interacción con la IgE o reagina. Es una substancia termolábil, inestable químicamente, de carácter ácido, de bajo peso molecular y que no se destruye por acción de enzimas proteolíticas. Su estructura química aún no se ha determinado. No se halla acumulada en los tejidos y son los polimorfonucleares y mastocitos sensibilizados los que ante el estímulo del anticuerpo sintetizan y liberan esta substancia.

La SRS-A es un potente agente farmacodinámico. Produce contracción de la fibra lisa del bronquio en dosis de nanogramos. Es probable que juegue un papel predominante en la fisiopatología del asma. La liberación de SRS-A, a su vez, produciría liberación de las prostaglandinas de tipo E (PGE₁, PGE₂) que producen broncodilatación e inhibición de la

...

liberación de la propia SRS-A, siendo quizá un mecanismo de autorregulación. La PGF_{2a}, en cambio, produce broncoconstricción. La liberación de SRS-A se inhibe también por acción de la dietil-carbamazina y otras substancias, en especial del cromoglicato sódico y la AH-7725.

* * * * * REFERENCES

1. ALTOUNYAN, R.E.C.: *Acta Allergologica*, 22: 487, 1967
2. ANDERSEN, N.H.; RAMWELL, P.W.: Biological aspects of Prostaglandins.
2. ANDERSEN, N.H.; RAMWELL, P.W.: *Arch. Intern. Med.* 133: 30, 1974
3. ASSEM, E.S.K.: *International Archives of Allergy* 45: 708, 1973
4. ASSEM, E.S.K.; EVANS, J.A.; MCALLEN, M.: Inhibition of Experimental
Med. J. 2: 93, 1974
5. AUSTEN, K.F. and BROCKLEHURST, W.E.: *J. Exptl. Med.* 113: 521, 1961b.
6. BECKER, E.L. and AUSTEN, K.F.: *J. Exptl. Med.* 124: 379, 1966
7. BERRY, P.A. and COLLIER, H.O.J.: *Brit. J. Pharmacol.* 23: 201, 1964
8. BLOCH, K.J.; MORSE, H.C. and AUSTEN, K.F.: *J. Immunol.* 101: 650, 1968
9. BROCKLEHURST, W.E. and LAHIRI, S.C.: *J. Physiol.* 160: 15, 1962a.
10. BROCKLEHURST, W.E.: *J. Physiol.* 151: 416, 1960
11. BROCKLEHURST, W.E.: *Prog. Allergy* 6: 539, 1962
12. BROCKLEHURST, W.E.: "Intern. Symp. Vaso-Active Polypeptides: bradykinin related kinins." Pergamon, Oxford, London and New York 189: 1967
13. COX, J.S.G.: *Nature* 216: 1328, 1967
14. CUTHBERT, M.F.: Effect on airways resistance of prostaglandin E given
as aerosol to healthy and asthmatic volunteers. *Br. Med. J.* 4: 723.
14. CUTHBERT, M.F.: *Br. Med. J.* 4: 723, 1969
15. CHAKRAVARTY, N.: Academic thesis Karolinska Institute. Stockholm, 1959
- 16° FELDEBERG, W. and KELLAWAY, C.H.: *J. Physiol.* 94: 187, 1939
17. FULLARTON, J.; MARTIN, L.E. and VARDEY, C.: *International Archives of Allergy* 45: 84, 1974
18. GAYRARD, P.: Personal Communication, 1974
19. GUTTMAN, R.D.; CARPENTER, C.B.; LINDQUIST, R.R. and MERRIL, J.P.: *J. Exptl. Med.* 126: 1099, 1974

20. ISHIZAKA, K.; ISHIZAKA, T.; ORANGE, R.P. and AUSTEN, K.F.: J. Allergy 43: 168, 1969
21. KELLAWAY, C.H. and TRETHEWIE, E.R.: Quart, J. Exptl. Physiol. 30: 121, 1940
22. KIMURA, E.T.; YOUNG, P.E. and RICHARDS, R.K.: J. Allergy 31: 237, 1960
23. LICHTENSTEIN, L.M.; DE BERNARDO, R.: J. Immunol 107: 1131, 1971
24. MALLEN, M.S.: Ann. Allergy 23: 534, 1965
24. MORSE, H.C.; AUSTEN, K.F. and BLOCH, K.F.: J. Immunol 102: 327, 1969
26. MULLER-EBERHARD, H.J.: Federation Proc. 26: 744, 1967
27. ORANGE, R.P.; The immunological release of chemical mediators from human lung. En: Mechanism in Allergy. Reagin-mediated hypersensitivity. Edit. L. Goodfriend y Colab. Marcel Dekker Inc., 1972
28. ORANGE, R.P. and AUSTEN, K.F.: In "Cellular and Humoral Mechanisms in Anaphylaxis and Allergy." Karger, Basel, 1969
29. ORANGE, R.P. and AUSTEN, K.F.: Advances in Immunol. 106, 1968
Advances in Immunol. 106, 1968
30. ORANGE, R.P.; STECHSCHULTE, D.J. and AUSTEN, K.F.: Fed. Proc. 28: 175, 1969c
31. ORANGE, R.P.; VALENTINE, M.D. and AUSTEN, K.F.: J. Exptl. Med. 127: 767, 1968a.
32. ORANGE, R.P.; VALENTINE, M. An and AUSTEN, K.F.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 127: 127, 1968b.
33. PARISH, W.E.: Nature 215: 738, 1967
34. PEPYS, J.; HARGREAVE, F.E.; CHAB, M. and McCARTHY, D.S.: Lancet 2: 134, 1968
35. PEPYS, J.: Non-immediate type of hypersensitivity in bronchial asthma. En: Allergology Editado por Y.Yamamura y colab. Excerpta Médica, Tokyo, 1973
36. ROBISON, G.A.; SUTHERLAND, E.W.; BUTCHER, R.W.: The catecholamines, in Cyclic AMP. New York, Academic Press Inc. 146, 1971
37. ROSENTHALE, M.: Pharmacologist 10: 175, 1968
38. SCOTT, R.E.: Blood 35: 514, 1970
- ***

39. VALENTINE, M.D.; BDOCH, K.J. and AUSTEN, K.F.: J. Immunol. 99: 98,
1967
40. WILSON, D.E.: Prostaglandins. Arch Intern Med 133: 112, 1974
WEISSMAN, G. and Golab.: J. Exp Med 134: 149, 1971
41. ZACHORIA, T.P. and BREESE, S .S.(Jr.): Immunopathology Methods and
Techniques. Marcel Dekker Inc.
- 4). ZUR R, R.B.: Arch Intern. Med. 133: 101, 1974 Asthma. Arch. Intern.
Med. 133: 101, 1974

xhp

T A B L A I

EFFECTO CONTRACTIL SOBRE FIBRA LISA PRODUCIDO POR
"MEDIADORES" DE LA ANAFILAXIS Y PROSTAGLANDINAS

Substancia	Ileon de cobayo	Utero estral de rata	Colon de jerboa *	Bronquio humano
Histamina	++++	--	--	++
SRS-A	++	--	--	++
Bradikinina	+++	++	++	++ T
Serotoninina	++ T	+	--	--
PGE ₁	+	++	++	-- ↓
PGE ₂	++	+	+	↓
FGF _{2a}	+	+	+	+

* Roedor africano

+ Contracción; T contracción, pero taquifilaxis

- No hay respuesta contráctil; ↓ relajación

CARACTERISTICAS DE LA SRS-A

Bajo peso molecular (< 2.000)

Carácter ácido

Muy inestable (más en medio ácido)

Termolabilidad

No atacable por enzimas proteolíticas

Possiblemente deriva de ácidos grasos

LIBERACION DE LA SRS-A

Se libera de polimorfonucleares y mastocitos por reacción Ag-Ac.

En el hombre interviene IgE y se libera en reacción inmediata (Tipo I), pero más tarde que la histamina.

Liberación se inhibe por compuestos piperidínicos, piperazínicos y sobre todo por cromoglicato.

T A B L A II

INMUNOGLOBULINAS QUE EN LA RATA PRODUCEN LIBERACION DE SRS-A

	Inmunoglobulina	
	Homocitotrópica (8,2 s)	Homóloga (IgGa) (6,8 s)
Substancias liberadas	SRS-A, histam.seroton.	SRS-A, histam.seroton.
Célula que libera la SRS-A	Mastocito	Polimorfonuclear
Período de latencia para liberación intraperitoneal de SRS-A	2 horas	2 horas
Inhibición de SRS-A:		
Dietilcarbazina	+	+
Cromoglicato disódico	+	-
Período de latencia para anaf.cut.pas.	48 - 72 horas	4 horas
Características del anticuerpo:		
Estabilidad a 56°	Labil	Estable
Fijación del complemento	-	+
Concentración sérica	Muy escasa	Apreciable
Persistencia en la piel	Larga (días)	Corta (horas)

SRS-A Y ASMA

SRS-A jugaría papel predominante en fisiopatología del asma.

Pulmón humano en anafilaxis pasiva o invertida libera SRS-A.

SRS-A produce bronco-obstrucción.

No produce taquifilaxis.

TEXTO PARA LAS FIGURAS

FIG.1 Quimograma de la contracción intestinal por SRS-A.-

A la izquierda de la figura, registros gráficos de la contracción del intestino aislado de cobayo, producida por histamina y acetil colina. La contracción es rápida, con fugaz periodo de latencia y el intestino se relaja rápidamente al lavar la preparación. En cambio, cuando se agrega SRS-A, hay un periodo de latencia de cerca de un minuto, el intestino comienza a contraerse lenta y progresivamente y alcanzada la máxima contracción, la relajación se produce después de sucesivos lavados de la preparación y un periodo relativamente largo.

FIG.2 Efecto de la SRS-A no inhibido por antihistamínicos y anticolinérgicos.-

Registro de contracción de intestino aislado de cobayo, producida por la SRS-A. Despues de la primera adición, a la preparación, de SRS-A se ha agregado un antihistamínico (mepiramina) y atropina; a continuación se ha agregado una nueva dosis de SRS-A, produciéndose la contracción en forma semejante a la primera, lo que revela que ninguna de estas dos sustancias antagonizaron el efecto espasmódico de la SRS-A.

FIG.3 Substancias inhibidoras de la liberación de SRS-A.-

Estructura química de derivados piperazínicos, piperidínicos y oxoxanténicos que inhiben la liberación de SRS-A. En la fila superior y entre paréntesis se indica el porcentaje de inhibición de la liberación de SRS-A, en administración intravenosa de la substancia, en dosis de 20 mg. por kg. de peso (ratas).

FIG.4 Esquema de los pasos bioquímicos de relajación de la fibra lisa.-

La fibra lisa bronquial se relaja por acción de agonistas beta₂, como la adrenalina, el isoproterenol, etc. y también por acción de las prostaglandinas del grupo E. Los dos grupos de substancias, actuando sobre receptores diferentes activarían a la adenil ciclase, esto traería

...

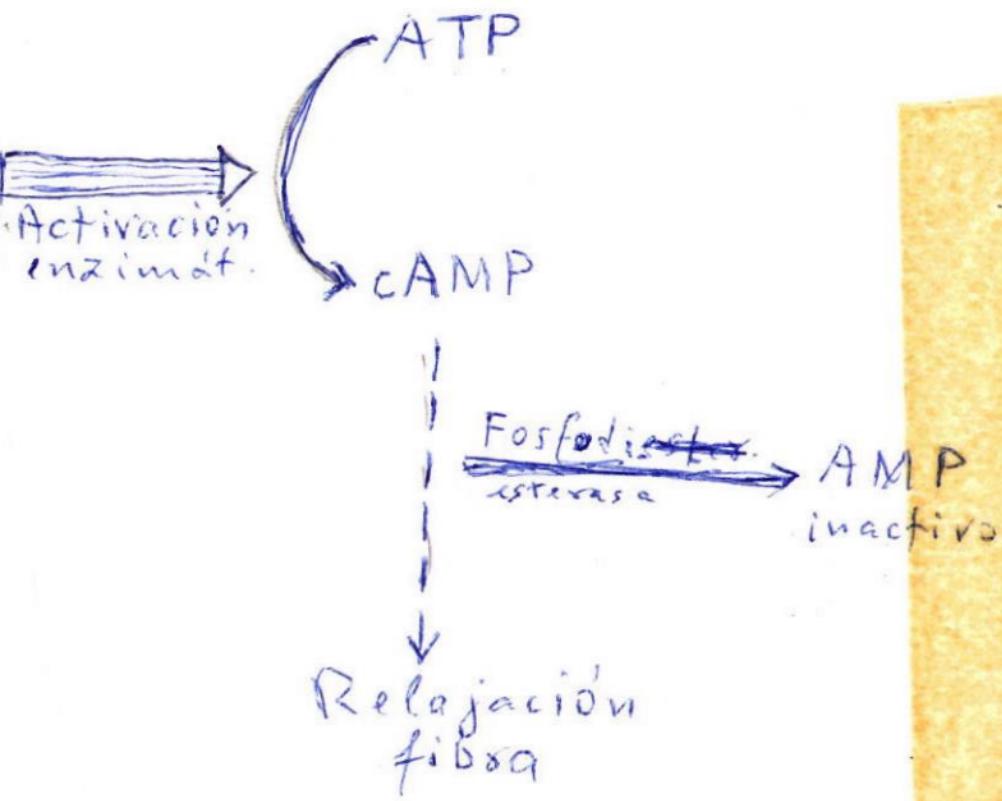
como consecuencia un aumento de la concentración intracelular de cAMP y posteriormente la relajación de la fibra, con la consiguiente broncodilatación, en el caso de tratarse de la fibra bronquial. La fosfodiesterasa inactiva al cAMP, paso químico que es bloqueado por los derivados xánticos, como la teofilina.

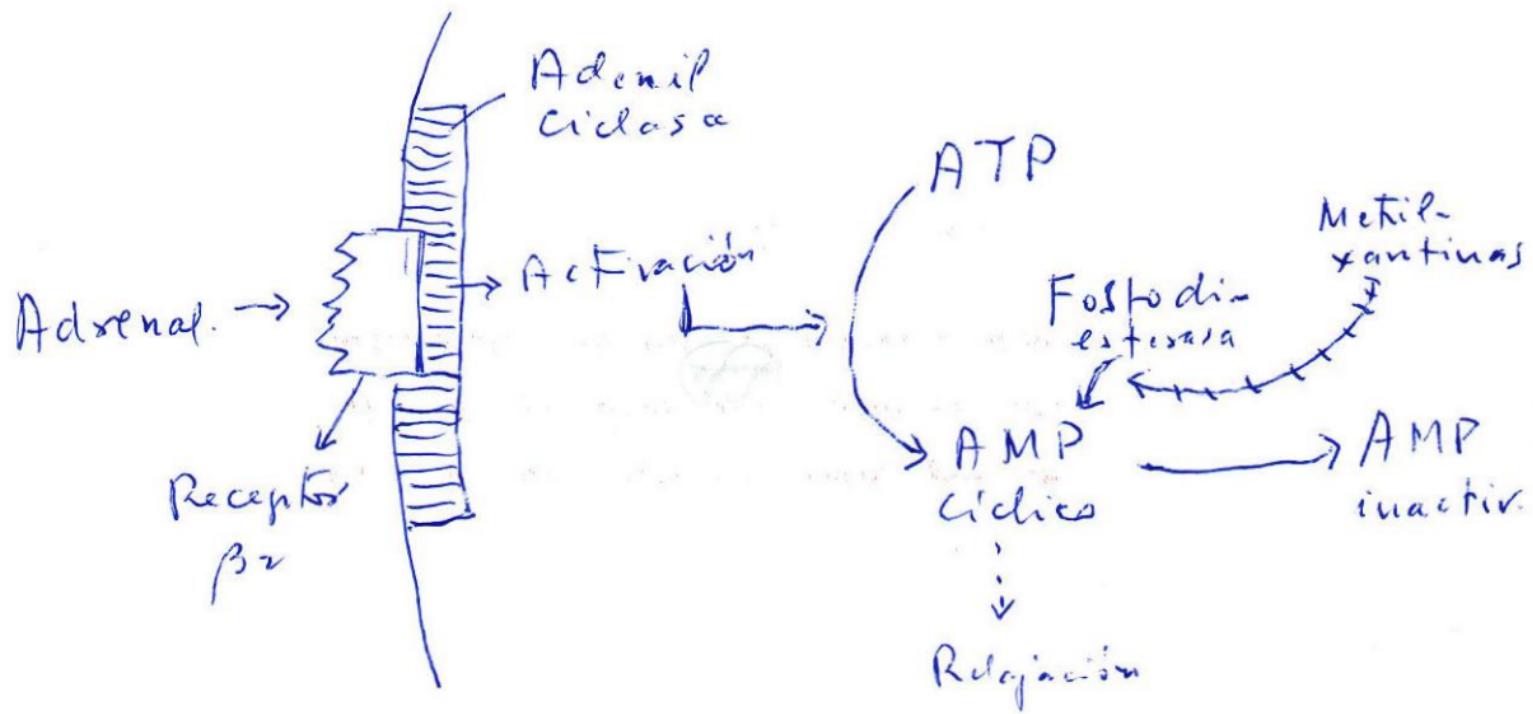
FIG.5 Esquema del antagonismo entre las prostaglandinas del grupo E y del grupo F.-

Las prostaglandinas del grupo E (PGE_1 y PGE_2) producen relajación de la fibra lisa bronquial, en tanto que la PGF_{2a} produce contracción (bronco-constricción). Las prostaglandinas del grupo E además, inhiben la liberación de mediadores químicos de la inflamación o de la reacción alérgica, como la histamina, la SRS-A y también inhiben la liberación de enzimas lisosomales de los correspondientes leucocitos.

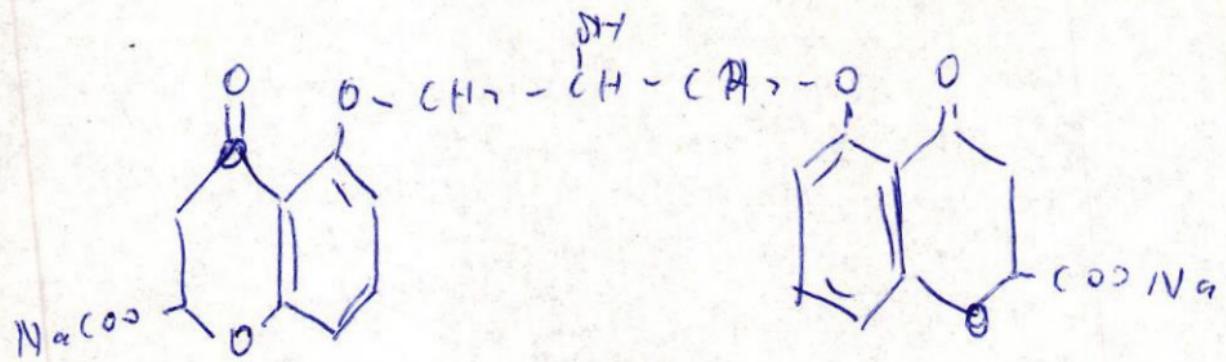
FIG.6 Esquema de algunos de los mecanismos de autorregulación del ca-libre bronquial.-

En los fenómenos inmuno-inducidos la IgE en una primera fase, se adhiría a la membrana celular, particularmente de los mastocitos y basófilos; en un segundo momento, la interacción del antígeno con la IgE determinaría la liberación de histamina, SRS-A, factor de quimotaxis de los eosinófilos (FQE-A), substancias que producirían bronco-obstrucción. Pero la SRS-A liberada, en un segundo momento, induce la liberación celular de PGE, la cual, de parte una parte, produce broncodilatación y de otra, inhibe la subsiguiente liberación de mayores cantidades de histamina, SRS-A, así como de enzimas lisosomales. La perpetuación de la reacción asmática, con la bronco-obstrucción, dependería de la falla de estos mecanismos autorreguladores en alguno de los diferentes puntos críticos.





→ +++ Bloqueo competitivo



Cromoglicate

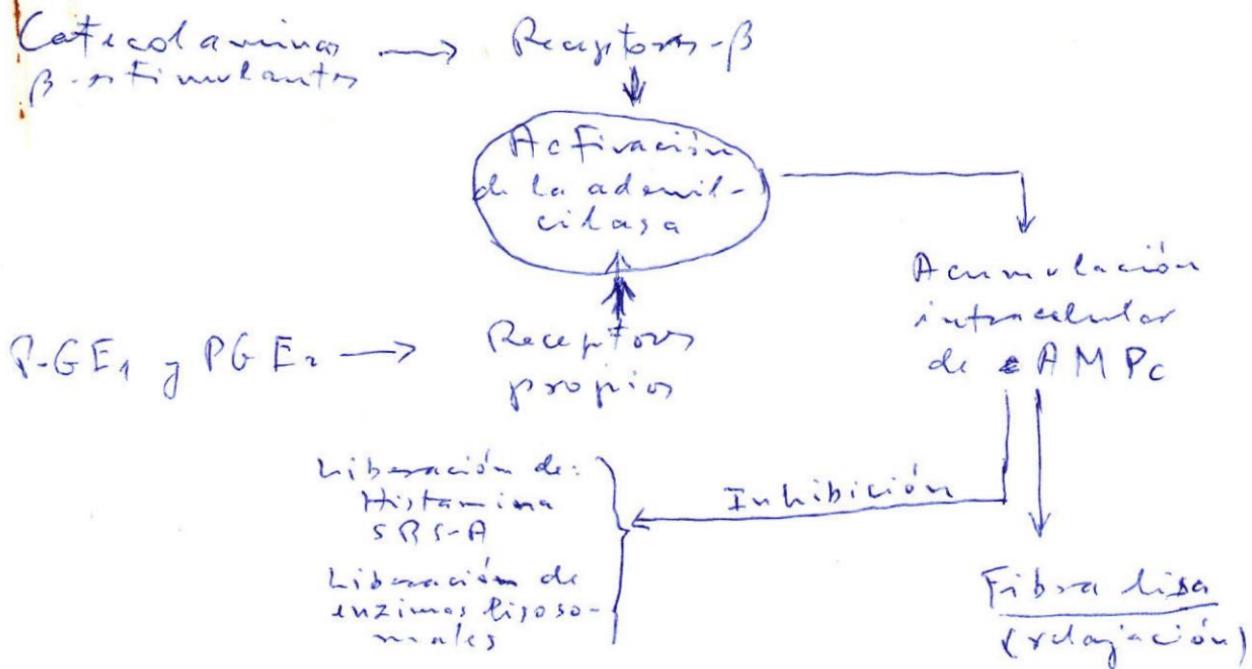


Fig. 4

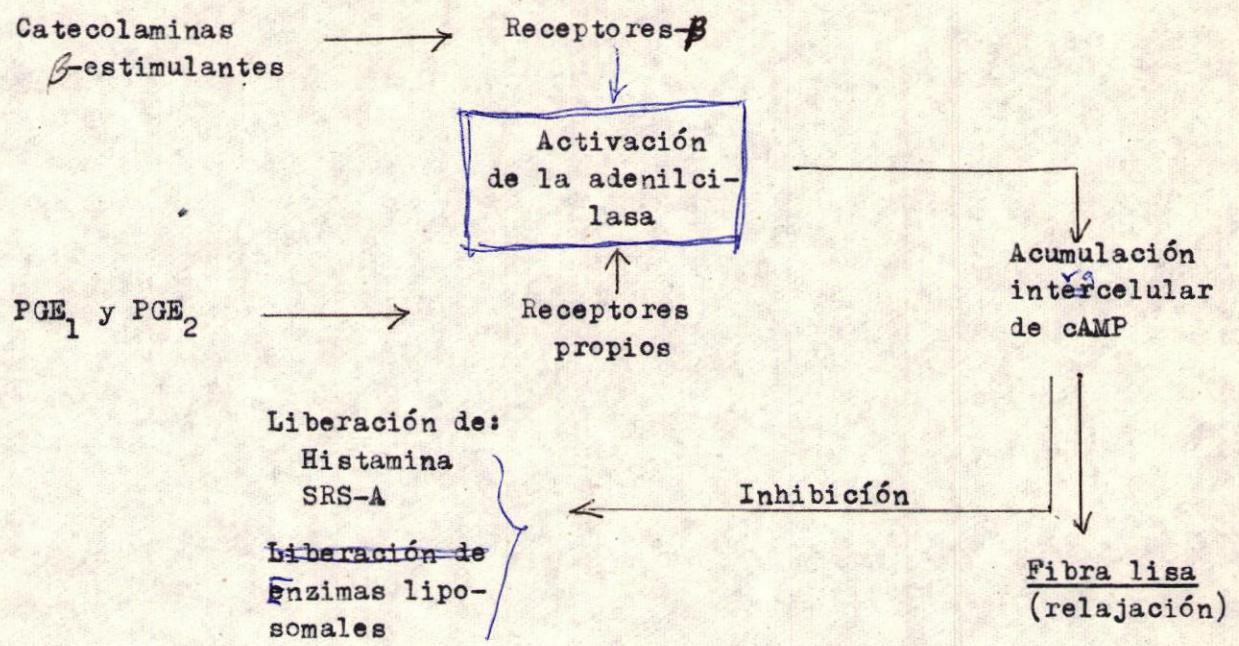


Fig. 4

