

LAS PROSTAGLANDINAS

EN LA ANAFILAXIS Y EL ASMA

Dr. Plutarco Marambio

Universidad Central del Ecuador, Quito.

Las prostaglandinas en la anafilaxia y el asma

Aunque el descubrimiento de von Euler data de 1.934, (von Euler, 1934 y 1937; Goldblatt, 1935), según el cual substancias lipídicas de la próstata y el líquido seminal eran capaces de provocar fuerte contracción de la fibra lisa y ya desde entonces von Euler mismo las denominó "prostaglandinas y vesiglandinas", tal descubrimiento no despertó mayor interés de otros investigadores y recién en 1.960, Bergstrom y Sjovall, lograron aislar e identificar químicamente a las llamadas prostaglandinas E (PGE) y F (PGF), las mismas, que luego, han sido estudiadas ampliamente, desde el punto de vista químico y farmacológico y parcialmente desde el punto de vista clínico, habiéndose determinado que la PGF_{2α} es una de las más potentes substancias vasopresoras y broncoconstrictoras y la PGE_I, en cambio, produce relajación de la fibra bronquial y por consiguiente, broncodilatación.

Un mayor interés por las PGs, en los fenómenos de hipersensibilidad, surgió en los últimos años cuando Piper y Vane, en 1.969, descubrieron que en la reacción anafiláctica, en ensayos de pulmón de cobayo sensibilizado, se producía a más de la liberación de los mediadoras ya clásicamente conocidos (histamina, SRS-A, ECF), también la de PGs. De entonces acá se han realizado nuevas investigaciones, las mismas que concuerdan en vincular varias de las PGs, sus precursores y varios de sus metabolitos a la fisiopatología de los trastorno, por hipersensibilidad, sobre todo de aquellos que se producen a nivel bronco-pulmonar. Sin embargo es muy limitado el conocimiento presente, en este campo específico, constituyendo una necesidad impostergable el ampliar las investigaciones tanto sobre el mecanismo de la liberación de las PGs en la anafilaxia, cuanto sobre su participación en la respuesta patológica y en especial en la patogenia del asma. El éxito con-

seguido en la producción por síntesis química de varias PGs permite prever que el arsenal terapéutico podría enriquecerse con compuestos de síntesis con características aún superiores a los derivados naturales.

1. PROSTAGLANDINAS Y SU PAPEL FISIOLOGICO:

Sin pretender hacer una revisión de tan amplio tema, sobre el cual existen muchas monografías (Bergstrom y Samuelsson, 1965; von Euler y Aliasson, 1967; Labadie, 1.971; Higgins y Braunwald, 1972; Adderson y Ramwell, 1.974; Naranjo, 1.977), revistas especializadas, volúmenes anuales de "Advances" y aún un extenso libro dedicado a sólo la bibliografía especializada (Pike y Weeks, 1973), simplemente trataremos de mencionar algunos hechos sobresalientes y relacionados más cercanamente con los fenómenos de la anafilaxis y la alergia.

Las PGs son substancias ubicuas. Se las ha encontrado prácticamente en todos los tejidos y humores, aunque su concentración varía grandemente según el tejido o humor. Es muy alta su concentración en el líquido seminal humano, siendo éste la fuente más rica de PGs, pero no en todas las especies animales. En cuanto a los órganos, el pulmón es el más rico, luego probablemente viene el riñón y en menores concentraciones se encuentran las PGs en los demás órganos y tejidos, sin excluir ni el tejido nervioso.

En el plasma sanguíneo existen concentraciones muy bajas, inferiores a las que existen en los elementos figurados de la sangre, pero la concentración plasmática aumenta en ciertas condiciones fisiológicas, como durante la labor del parto, grandes esfuerzos musculares o en ciertas circunstancias patológicas como traumatismos, algunos tipos de neoplasias, como carcinomas tiroideo-antrorbronquial (Williams y Colab.; 1.968 Sandler y Colab, 1968).

Las PGs son substancias farmacodinámicamente muy activas,-- pueden provocar la contracción o la relajación de la fibra lisa en concentraciones de nanogramo/ml, pero según su estructura química y por consiguiente su tipo, actúan sobre distintas células-- efectoras y a diferentes concentraciones útiles.

La presencia de PGs en todos los tejidos, la potencia de su actividad y otras razones hacen pensar que son substancias que -- juegan papeles fisiológicos importantes, algunos de cuyos aspectos se encuentran ya bien estudiados. En general parece que el papel fisiológico de las PGs es modular la respuesta del tejido o-- célula a la estimulación primaria, específica: neuronal, hormonal o de otra naturaleza. También contribuirían a regular o modular-- la respuesta a estímulos inespecíficos como agentes químicos o físicos extraños, microorganismos, traumatismos, etc.

Algunos efectos farmacológicos son productos, en común, por-- dos o más PGs mientras otros son selectivos y a veces, antagónicos. La contracción de la fibra lisa y su tono, aunque regulado por el sistema simpático y el parasimpático, estaría modulado por las PGs y por consiguiente estas substancias ejercerían influencia sobre-- los órganos de fibra lisa, también modularían la secreción endocri-- na. Su influencia es notoria así mismo en los fenómenos de agre-- ción plaquetaria y coagulación sanguínea. En definitiva, las PGs pue-- den modular la vida vegetativa, pero su presencia en el sistema ner-- vioso central (Homes y Horton, 1.963; Coceani, 1974) hace pensar-- que su "rol" va más allá de sólo la vida vegetativa.

2. TIPOS DE PGs

Las PGs son ácidos grasos insaturados de 20 carbonos y est-- ructuralmente están constituidos por un anillo pentacíclico y dos-

cadenas laterales. Derivan de los ácidos grasos esenciales los que, a su vez, provienen de la hidrólisis de los fosfolípidos.

Fig. De acuerdo a la estructura química se distinguen 3 tipos de PGs-
1 (Fig. 1) identificados con las primeras letras del alfabeto: PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF_a, PGF_b, PGG y PGH. Según el número de los enlaces dobles en las cadenas laterales se distinguen 3 subgrupos identificados por los números 1, 2 y 3 (von Euler y Samuelsson, 1967; Bergstrom y Colab., 1964; Samuelsson, 1965; Anggard y Samuelsson, 1965; van Dorp., 1965).

Las PGs de la serie 1 (PGE₁, por ejemplo) provienen del ácido homolinoleico (Fig. 2), las de la serie 2 (PGE₂, PGF₂, etc) provienen del ácido araquidónico que es el más abundante en el organismo y por fin, las de la serie 3 (PGE₃, etc) provienen del ácido 5,8,11,14, 17 -eicosapentanoico.

El interés inicial de los investigadores se dirigió hacia las substancias denominadas ya "prostaglandinas". Pero cada uno de los ácidos grasos insaturados esenciales produce una serie de derivados metabólicos que no todos entran precisamente dentro de la categoría de PGs. Si como ejemplo se toma el ácido araquidónico (Fig. 3), se encuentra que de él derivan por lo menos 4 clases de compuestos químicos: derivados hidroxílicos no cíclicos, los endoperóxidos, las "verdaderas" PGs y un considerable número de derivados metabólicos de éstas, cuya cadena de transformación concluye en la producción de un compuesto estable que se elimina por la orina.

3. OTROS DERIVADOS ARAQUIDONICOS BIOLOGICAMENTE ACTIVOS

Con ser varias las PGs no son los únicos ácidos grasos insaturados biológicamente activos y además, relacionados con los fe-

nómenos de hipersensibilidad. Restringiendo el estudio a sólo los derivados del ácido araquidónico, que son por hoy los más conocidos, hay que mencionar que, en la reacción de tipo inmediato se liberan también endoperóxidos prostaglandínicos y que corresponden a las PGG_2 y PGH_2 . Estas substancias actúan como potentes vasopresoras y estimulantes de la fibra bronquial y aunque tienen una vida fugaz (Samuelsson y colab., 1.975), de sólo pocos minutos antes de transformarse metabólicamente en compuestos más estables, como la propia $\text{PGF}_{2\alpha}$, el tiempo medio de vida que tienen si les permite ejercer su actividad biológica. Por fin, hay liberación

4. ANTAGONISMO ENTRE LAS PGES Y LA $\text{PGF}_{2\alpha}$

Fig. La PGE_1 ejerce un efecto relajante de la fibra muscular bronquial (Fig. 4) y consiguientemente produce broncodilatación (Sweatman y Collier, 1.968; Sheard, 1.968; Rosenthal, 1.968 Large y colab., 1.969; Mathé, 1.976). Es posible que este efecto, como ha sido demostrado por Butcher y Biard (1.968) y otros (Butcher y colab., 1.968); Robinson y colab., 1.969; Lichtenstein y DeBernardo, 1.971; Taiber y colab., 1.973) esté ligado a la activación de la adenilciclase y la subsiguiente acumulación intracelular de adenosina monofosfato cíclica (cAMP). El bloqueo farmacológico de los receptores adrenérgicos alfa y beta (Fig. 5) no impide que aumente la concentración del cAMP por acción de la PGE_1 , cosa que revelaría que este ácido graso actuaría sobre la fibra lisa y otras células, inclusive mastocitos, a través de un receptor químico distinto. La PGR_1 , según se ha demostrado en muchos experimentos, ejerce los demás efectos ligados al aumento de cAMP, sobre varias células efectoras (Butcher y colab., 1968).

La PGE_2 aunque produce también broncodilatación, en ciertas

Fig. 5 circunstancias no bien precisadas aún, es capaz de provocar broncoconstricción (Mathé y Hedqvist, 1977).

La PGE₁ produce vasodilatación tanto de arterias como de venas. La PGE₂, por lo general, produce también vasodilatación, pero a veces produce el efecto contrario.

Es conveniente llamar la atención que a diferencia de las catecolaminas naturales (adrenalina y noradrenalina) que producen broncodilatación pero vasoconstrucción, la PGE₁ produce la broncodilatación acompañada de vasodilatación, propiedades en las que se parece más al isoproterenol.

La PGF_{2a}, en cambio, y como ya se ha mencionado antes, es una de las más potentes substancias vasopresoras tanto de venas como de arterias y en cuanto a la fibra lisa bronquial produce su contracción y por lo mismo, la broncoconstrucción (Anggard y Bergstrom, 1963; Nakano, 1973; Frey y Chäffer, 1974; Kadewitz y colab., 1975). La contracción de la fibra lisa no es inhibida por atropina, mepiramina o metisergide (Fig. 6) lo cual revela que se debe a la acción directa de esta substancia sobre receptores propios.

El aumento de la resistencia pulmonar y vascular, producida por la PGF_{2a}, en ciertos territorios pulmonares, mientras en otros la PGE₁, produce disminución de tal resistencia, debe facilitar el desplazamiento sanguíneo y gaseoso hacia territorios en los que se realiza en forma más activa el intercambio gaseoso, en compensación de aquellos en los que, por razones fisiológicas o patológicas, han reducido su actividad.

Aunque a nivel del árbol bronquial es evidente el antagonismo entre las PGES y la PGF_{2a}, a nivel de la fibra lisa intestinal actúan como agonistas. En intestino aislado de cobayo (Tauber y colab.,

1973) La PGE₂ es la más potente de las tres para producir contracción y además ejerce un efecto potenciativo de la contracción inducida por la histamina.

Los endoperóxidos prostaglandínicos (Hamberg y colab. 1.974 y 1.976a y 1.976b) y el TXA₂ (Hamberg y colab. 1.976) ejercen efectos similares a la PGF_{2a} tanto en los bronquios como en los lechos vasculares y en algunas especies de animales el TXA₂ es, inclusive, más potente broncoconstrictor que la propia PGF_{2a}.

El estado funcional de la unidad neumática, el tono bronquial, en términos bioquímicos, es el resultado de un delicado equilibrio entre los agentes broncoconstrictores y los broncodilatadores, es decir entre acetilcolina, histamina, SPSS, PGF_{2a}, endoperóxidos --- prostaglandínicos, TXA₂ y otros (especialmente en estados patológicos), por una parte y por otra, las catecolaminas.

5. LIBERACION DE PGE₁ Y PGF_{2a} EN LA REACCION ANAFILACTICA

Diversas experiencias in-vitro e in-vivo demuestran que en la reacción anafiláctica se produce la liberación de varias prostaglandinas (Vane, 1.969; Lichtenstein y DeBernardo, 1971; Lewis, 1971; Palmer y colab., 1.973; Cuthbert, 1973; Tauber y colab., 1973 y Piper, 1977).

En homogeneizados de pulmón fr cobayo previamente sensibilizado, la edición del respectivo antígeno produce la liberación de PGs. Igual fenómeno se observa en tejido pulmonar pasivamente sensibilizado.

En los ensayos in-vitro de perfusión de pulmón aislado, de cobayos previamente sensibilizados ha sido posible la determinación cualitativa y parcialmente cuantitativa de las PGs liberadas al perfundir con el antígeno específico. En ésta como en otras prepa-

raciones se ha encontrado también que se libera una substancia -- potente constrictora de la aorta que, posteriormente, ha sido --- identificada como el TXA₂.

Experiencias in-vitro se han realizado así mismo con tejido pulmonar de otras especies de animales, incluyendo el mono,-- con resultados parecidos y que confirman que la liberación de --- PGs es un fenómeno común en la reacción anafiláctica, pero se observan diferencias tanto cualitativas como cuantitativas especialmente, de acuerdo a la especie animal y también en relación a -- otros tejidos de choque.

Los ensayos in-vivo confirman la liberación de PGs y va---rios de sus metabolitos y precursores, no todos poseedores de actividad biológica. En el plasma sanguíneo de cobayos que han recibido la dosis desencadenante aumenta, en forma apreciable, la concentración de 15-keto-13, 14-dihidro -PGF_{2a} que es el mayor metabolito plasmático de la PGF_{2a}, con la circunstancia de que este compuesto es tanto o más potente que la misma PGF_{2a} como broncoconstrictor y vasoconstructor.(Mathé y Levine, 1973; Green y colab., 1974; Dawson y colab., 1974; Mathé, 1976). Igualmente aumenta la eliminación urinaria del ácido 5-alfa, 7 alfa-dihidroxi-11ketotetranor prostano-1, 16-dioico, que el principal metabolito de eliminación urinaria de la PGF_{2a} (Strandroberg y Hamberg, 1974).

En los estudios semiquantitativas de las substancias libera---das se ha podido determinar que hay un predominio de las que tie---nen efecto bronco y vasoconstrictor. Aproximadamente la actividad broncoconstrictora es de 15 a 20 veces mayor que la broncodilata---dora (Dawson y colab., 1976), lo cual es indicio de una mayor li---beración de PGF_{2a} que de PGEs, igualmente está en favor de esta -- interpretación el aumento de metabolitos plasmático y urinario de

la PGF_{2a}. No obstante, la actividad broncoconstrictora no se debe únicamente a la PGF_{2a} sino también a los endoperóxidos prostaglandínicos, al 15-keto-derivado y al TXA₂. En cambio la actividad --broncodilatadora (Bourne, 1974) se debe principalmente a la PGE₁, y en forma inconstante a la PGE₂.

6. PGs, NEUROTRANSMISORES Y MEDIADORES QUÍMICOS DE LA ANAFILAXIS

La investigación farmacológica demuestra una compleja e interesante influencia recíproca entre estos tres grupos de substancias.

En primer lugar, la aceticolina la metil-colina agregada al líquido de perfusión de pulmón aislado de cobayo, produce liberación de PGs, en tanto que las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) perfundidas previamente a la administración del antígeno, en el mismo tipo de preparación in-vitro, pero de pulmones de animales anafilactizados previenen la liberación de PGs (Standberg y Hamberg, 1974; Mathé y colab., 1977). La atropina y otros compuestos anticolinérgicos inhiben el efecto liberador de PGs de la acetilcolina. Inversamente, la PGF aumenta la intensidad de la respuesta colinérgica (Hedqvist, 1976) y la PGF, la

ln, --

cción
anafiláctica, la histamina, como lo demuestran varios ensayos de laboratorio (Palmer y colab., 1973; Horehek, 1973; Yen y colab., 1976; Piper, 1977), se comporta como una potente liberadora de PGs (Fig. 7). Los anihistamínicos neutralizan este efecto, pero se han encontrado que dicho efecto es selectivo. La mepiramina y otros antihistamínicos (Fig. 8) inhibe fuertemente las liberación de la

PGE₂, mientras la metiamida, inhibe intensamente la liberación de la PGE₂ y muy poco la de la PGF_{2a} (Bakhele y Vane, 1974; Yen y colab., 1976). Por otra parte, la PGE₁ antagoniza los efectos bronco-espasmódicos de la histamina, mientras la PGF_{2a} sensibiliza a la fibra bronquial al efecto espasmódico de la histamina.

La substancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A)-agregada al líquido de perfusión de pulmón aislado de cobayo induce una fuerte liberación de PGs (Orange y colab., 1974; Engineer y colab., 1976). La administración previa de cromoglicato inhibe este efecto liberador de la SRS-A.

La serotonina, en preparaciones *in-vitro*, en las que se produce contracción muscular, también produce liberación de PGs. La administración previa de methisergide, inhibe el efecto liberador.

La bradiquinina que juega cierto papel fisiopatológico en algunos fenómenos de hipersensibilidad, actúa igualmente como liberadora de PGs (Palmer y colab., 1973; Collier y colab., 1960).

En resumen, la PGE₁ actúa sobre todo a nivel bronquial como agonista de las catecolaminas y antagonización las drogas colinérgicas, sin que interfieren ni los bloqueantes alfa ni los beta (Sweatman, 1968) inversamente, la PGF_{2a} potencializa el efecto broncoconstrictor de los compuestos colinérgicos y antagoniza a las adrenérgicas. En relación a los mediadores de la anafilaxis la histamina se muestra como un potente liberador de PGs, en especial de la familia F₂ y en cambio las PGs, sobre todo las de la familia E y más todavía la PGE₁, tanto en ensayos *in-vitro* como *in-vivo* (Rosenthal y colab., 1971 y 1976) antagonizan la broncoconstricción inducida por histamina, bradiquinina y SRS-A e inhibe también la respuesta broncoconstrictora de la anafilaxis. Administrada

Administrada la PGE₁ en forma de aerosol es alrededor de 10 veces más bronvodilatadora que el isoproterenol. Las PGs del tipo E inhiben no sólo la respuesta broncoconstrictora sino además la liberación de los mediadores de la anafilaxis (Bourne, 1.974; Kaliner y Austen.

Tanto en mastocitos de rata como en tejido pulmonar humano-fragmentado y previamente sensibilizados, si antes de agregar el antígeno correspondiente se añade a la preparación PGs del tipo E y en especial la PGE₁, se inhibe la liberación de histamina y --- SRS-A, en forma proporcional a la dosis o concentración de la PGE₁. La PGF_{2a}, en cambio, inhibe poco o nada dicha liberación. En las experiencias de Lichtenstein y DeBernardo (1971) mientras con --- isoproterenol, el más activo de las catecolaminas para inhibir --- la liberación de los mediadores de la reacción inmediata, requirieron concentraciones de 10⁻⁶M para inhibir el 50% de la respuesta, con PGE₁, para igual inhibición se requirieron concentraciones tan sole del orden de 10⁻⁸M. En ambos casos la intensidad de la inhibición fue proporcional al aumento intracelular del cAMP. En las experiencias de Tauber y colab. (1973), el efecto inhibitorio de la PGE₁ es bastante prolongado en el tiempo. El propranolol inhibió, en relación a la concentración, el efecto inhibidor del isoproterenol pero no modificó el efecto de la PGE₁. En cambio, entre la aminofilina y la PGE₁ observaron un efecto mutuamente potenciativo.

7. LAS PGs MEDIADORES DE LA REACCIÓN ANAFILÁCTICA

Los resultados experimentales resumidos en las líneas precedentes obligan a considerar a varias de las PGs como mediadores químicos de la reacción anafiláctica. En años recientes se ha ampliado, considerablemente, el conocimiento acerca de los mediado-

res de dicha reacción y su influencia recíproca con otras substancias (Lewis, 1978), que es indispensable sobre todo para el lector que no ha tenido la oportunidad de seguir el curso de tales investigaciones, presentar una revisión, siquiera breve, del ya complejo panorama de la bioquímica de la reacción anafiláctica, para poder dentro de ese marco general, ubicar la intervención de las prostaglandinas, evitando que su simple enunciación, en forma desarticulada, produzca una confusión de conceptos.

A. -Reacción antigenica y degranulación.

Uno de los fenómenos consecutivos a la reacción antígeno-anticuerpo, es la llamada "degranulación" de los mastocitos y basófilos (Orange y colab., 1.968; Ishizaka y colab., 1.969; Grant y Lichtenstein, 1.974; Bach y Brasler., 1.974; Guillespi y Lichtenstein, 1.975; Lichtenstein, 1.975; Czarnetzki y colab., 1.976; Plaut y Lichtenstein, 1.976, Lichtenstein, 1.977). Los mastocitos son especialmente abundantes en el pulmón, sobre todo junto a los epitelios bronquiales y en los intersticios perivenulares. La degranulación es un concepto parcialmente morfológico, consiste en la desaparición -en las imágenes microscópicas- de los gránulos metacromáticos de los mastocitos y basófilos células que en estado de reposo aparecen cubiertos de gránulos con un aspecto como de marras freza. La degranulación puede deberse simplemente a la excreción del contenido de los gránulos o a la expulsión o extrusión de éstos.

a) Los primeros eventos moleculares

La secuencia de los fenómenos sería la siguiente: 1) El antígeno que ha ingresado por la vía aérea, en caso del asma extrínseca o que está circulando en la sangre, reacciona con la inmunoglobulina

E (IgE) o reagina que se encuentra fija en la superficie del mastocito. Esta célula tiene receptores químicos en su membrana a los cuales se atiende la IgE gracias a su segmento Fc. Dichos receptores han sido estudiados desde el punto de vista químico se ha establecido que son proteínas de aproximadamente 50.000 a 60.000 de masa molecular. (Conrad y Proese; 1976; Kulezycki y colab., 1975).

Gracias a delicados ensayos cuantitativos ha sido posible calcular que en la superficie de los mastocitos de rata existirían hasta 300.000 receptores de IgE, en tanto que en basófilos humanos se ha encontrado que el número de receptores varía dentro de amplios límites entre 4.000 y 500.000 por célula. No obstante, la capacidad de liberar mediadores no depende del número de receptores de membrana, a condición de que el estímulo antígenico sea superior al umbral, de modo que puede responder por igual una célula con 4.000 receptores que otra con cientos de miles. Por fin, la liberación de mediadores no sólo depende del número de receptores que sean activados por la reacción antígeno-anticuerpo, sino que depende también del estado funcional previo de cada célula. Basófilos de un mismo paciente, en días diferentes, responde con apreciables diferencias cuantitativas en la liberación de histamina y otros mediadores, pese a que el estímulo antígenico, *in vitro*, sea el mismo en cada ocasión (Lichtenstein Y Conroy, 1977).

La presencia de la IgE ligada mediante los receptores de membrana a los mastocitos y basófilos es el prerequisito para la reacción antígeno-anticuerpo. La IgE, a su vez, en su porción Fab contiene una zona a la que específicamente se une un "polo" del antígeno. Puede considerarse que la IgE es portadora de este receptor o inversamente el antígeno es el que posee el receptor; lo importante es que las dos moléculas reaccionan reciprocamente, pero para que -

la reacción desencadene los eventos químicos intracelulares es --- necesario que el antígeno, mediante dos "polos" reaccione con dos Fig. IgE adyacentes a una distancia crítica, formando así una especie- 9. de puente (Fig.9) entre las dos moléculas de immunoglobulina ---- (Mendoza y Metzger, 1976; Rossi y colab., 1977; Metzger y colab., 1977).

2) Esta primera reacción trae como consecuencia la activación de una proestereza de la membrana celular, reacción que requiere la presencia de ión Ca (Foreman y Mongar, 1975; Lichtenstein 1977). Al activarse se convierte en una sevino-esterasa también --- se activa otro sistema enzimático, el de la lipasa A, asunto sobre el cual volveremos más adelante.

3) Después de sucesivos pasos bioquímicos algunos de los cuales son ya conocidos pero cuyos detalles no entraremos a describir, una caída de la concentración intracelular del adenil monofosfato ciclico (cAMP). Esta fase, al aparecer, constituye un prerequisito para la liberación de mediadores, pero la sola disminución del cAMP no es suficiente para que se produzca dicha liberación. Diversas experiencias hacen pensar que existe un equilibrio entre los dos mononucleótidos: AMPc y la guanosina monofosfato ciclico (GMP). La disminución de CAMP, como está ya indicado o el aumento de cGMP condiciona la liberación de mediadores como la histamina e inversamente, el aumento de cAMP o la disminución de cGMP, inhibe dicha liberación.

4) Esta cadena de reacciones químicas y otras no necesariamente ligadas a la ya descrita modifican el estado funcional de la región de los microtúbulos y gránulos.

3) El proceso de la degranulación

La reacción antigenica que se incia a nivel de la membrana y se propaga, como por una mecha encendida hacia regiones citoplasmáticas, vuelve a repercutir, en último término, en la periferia celular, en la región de los microtúbulos. Comprende una serie de pasos bio y físico-químicos (Lewis, 1978), de los cuales se conocen aspectos parciales y cuyos momentos más sobresalientes podrían resumirse en: 1) Lisis de substancias intersticiales entre los túbulos e iniciación de lisis de membranas, gracias a la acción de los lisofosfátidos que se generan en los primeros momentos de la reacción antigenica, cuando se activa la fosfolipasa de la membrana. En estos fenómenos de lisi es probable que actúen también otras enzimas.

2) Agregación tubular, facilitada precisamente por la lisis de las substancias intersticiales. Esta agregación que consistiría en un preciso ensamblaje, es un paso previo necesario para la liberación de los mediadores.

3) Contracción de los microfilamentos que, en ese caso actuaría en forma parecida a lo que hace la actomiosina. La contracción requiere energía, proveniente del ATP y requiere también de la presencia de Ca^{++} cuyo flujo intracelular es facilitado a nivel de la membrana por las primeras reacciones bioquímicas que siguen a la unión del antígeno a la IgE, en particular por la activación de la fosfolipasa A.

4) Movilización de los gránulos interiormente situados hacia la periferia.

5) Lisis de las membranas de los gránulos periféricos y de la membrana celular, con la formación de canales.

6) Excreción de algunas de las substancias contenidas en —

los gránulos, en especial histamina y ECP-A gracias, fundamentalmente, a un fenómeno de intercambio iónico.

Fig. 10 7) Los fenómenos de lisis, de contracción de los microfilamentos y otros, pueden por fin culminar en la expulsión o extrusión de los gránulos (Fig. 10), los cuales se desintegran entra-cellularmente y dejan en libertad el resto de su contenido, en especial varias enzimas, como la acetilglucosamina, la arilsulfatasa, que inactiva a la SRS-A, una quimotriptasa a la que abreviadamente se le ha denominado "quimasa", pero que no se ha identificado en el mastocito humano y en cuanto al basófilo que, al parecer no libera quimasa, libera en cambio, una arginina-esterasa o kali-creína. Del mastocito de rata se libera también heparina de alto-peso molecular.

Existe relación dosis-respuesta entre la dosis del estímulo, es decir el número de pares de IgE activadas por el antígeno y la intensidad de la respuesta liberadora de mediadores. Por debajo del nivel umbral de estimulación antigenica, no se produce la liberación de la histamina, pero hay resultados experimentales que indican síntesis y cierta acumulación momentánea de SRS-A. Por encima del umbral, comienza la liberación de histamina, sin expulsión de gránulos y finalmente, si la estimulación es muy intensa se produce también la expulsión de gránulos.

Aunque la descripción que se ha hecho de los eventos que van desde la unión del antígeno a la IgE, hasta la liberación de histamina y extrusión del gránulo es muy esquemática, permite apreciar las numerosas reacciones bioquímicas que deben producirse. No es difícil entonces imaginar el número de substancias y factores que pueden modificar el curso de dichas reacciones químicas y sobre lo cual sería demasiado largo entrar en esta oportunidad. Pero es —

conveniente anotar por lo menos tres aspectos. El primero, que la liberación de mediadores puede producirse gracias a la acción no-inmunológica de varias substancias, como el compuesto 48/80, la quimotripsina, la fosfolipasa A del veneno de cobra, la sialidasa, etc., substancias que actúan por varios mecanismos sobre la región tubular y gránulos del mastocito. Esto demuestra que el mecanismo inmunológico es sólo uno de los tantos que pueden culminar en la liberación de substancias vaso y broncoactivas, siendo los otros de naturaleza inespecífica ya sea que se inicien por un estímulo químico o un estímulo físico. Desde el punto de vista filogenético es posible que el mecanismo inmunológico es el que más recientemente se ha desarrollado y acoplado en su fase final a un mecanismo más arcaico de liberación de substancias activas. Segundo, que los neurotransmisores tanto adrenérgicos como colinérgicos también modifican el grado de respuesta de los mastocitos y basófilos y por lo mismo la respuesta final al estímulo antigenico está modulada por muchos endógenos. Y tercero, parece que existen mecanismos de autocontrol uno de los cuales está a cargo de los propios prostaglandinos.

B. Los mediadores químicos que se liberan

El perfeccionamiento de las técnicas de laboratorio y en particular las relacionadas con la manipulación de homeogeneizados de pulmón, de basófilos y mastocitos aislados y el desarrollo de técnicas de microdeterminación química ha permitido identificar un crecido número de substancias que se liberan como consecuencia de la reacción anafiláctica inmediata o tipo I de Coombs. Buena parte de estos estudios se han realizado con pulmón de cobayo y mastocitos de rata, pero en las investigaciones, aunque más limita-

tadas, realizadas con material de origen humano, se ha confirmado ya la liberación de la mayoría de mediadores identificados en el mastocito de la rata.

Los mediadores liberados pertenecen a diferentes familias—químicas (Fig. 11) y cumplen acciones muy diversas; se generan en zonas distintas de la célula y se liberan por diversos mecanismos. Para simplificar, les agruparemos en:

a. Aminas vaso y bronco-activas. En este grupo hay que mencionar, en primer lugar, a la histamina que, por haber sido el primer mediador descubierto, ha sido ampliamente estudiada. Es poco lo que conviene agregar aquí con relación a la histamina.

En el pulmón humano, del 90 al 100% de la histamina intracelular se encuentra acumulada en los mastocitos y aunque se libera durante la reacción anafiláctica y en el asma, su papel en la fisiopatología de este síndrome respiratorio, es secundario.

En la especie humana se han descrito dos tipos de receptores de la histamina, conocidos como H-1 y H-2. Los receptores H-1 son abundantes en la fibra lisa, lechos vasculares y la piel. Actuando sobre los receptores H-1, la histamina produce contracción de los bronquios gruesos y delgados y vasodilatación con la consiguiente trasudación y extravasación de leucocitos. Estos efectos son inhibidos por los antihistamínicos clásicos como la meperidina, la difenhidramina o la clorfeniramina. Los receptores H-2 son abundantes especialmente en la mucosa gástrica, su estimulación produce aumento de la secreción gástrica. El efecto es antagonizado por homólogos de la tiourea como la buramimida y la metiamida. También por acción sobre los receptores H-2 la histamina es capaz de inhibir la migración quimiotáctica de los eosinófilos, basófilos y neutrófilos.

Como se mencionó anteriormente, la histamina produce libera-

ción de PGs. Aquí cabe aclarar que dicho fenómeno es selectivo, — por acción sobre receptores H-1, produce liberación de PGE_{2a} y — por acción sobre los receptores H-2, la liberación de la PGE₂. — Probablemente los receptores H-1, en las células productoras de PGs, son mucho más abundantes que las H-2, cosa que explicaría — la diferencia cuantitativa de liberación en favor de la PGE_{2a}.

La serotonina o 5-hidroxi-triptamina, otra de las aminas— vasoactivas, aunque se libera del mastocito de rata, al parecer, el mastocito del pulmón humano no lo produce y además, en la especie humana, si bien produce vasodilatación y trasudación no — produce broncoconstricción. En la especie humana la serotonina — se libera de los trombocitos.

b. — Factores quimiotácticos. El primer factor quemotáctico o — quimiotáctico que se descubrió en tejido pulmonar y luego en mastocitos de rata y que se libera inmunológicamente por acción de la IgE fue una substancia que tenía la capacidad de atraer a los eosinófilos, por lo cual se le denominó factor quemotáctico eosinofílico de la anafilaxis (ECF-A) (Kay y Austen, 1.971; Kay y colab., 1.971; Goetzl y Austen, 1.975; Wasserman y colab., 1.975).

La quemotaxis consiste en un fenómeno de migración, de preferencia unidireccional, siguiendo la gradiente de concentración del factor quimiotáctico. Usualmente el granulocito después de movilizarse pierde la sensibilidad al factor quimiotáctico (saturación de receptores?), fenómeno conocido como "deactivación".

En años recientes (Lewis y colab., 1.975; Austen y colab., 1.976; Goetzl y Austen, 1978) se ha podido establecer, en primer lugar, que el factor quimiotáctico se encuentra preformado en el mastocito; en segundo lugar, que puede liberarse por mecanismos no antigenicos también y 3, que no se trata de un sólo factor —

sino de varios. Hasta hoy se han identificado los siguientes: 1. ECF-A de bajo peso molecular, cuya masa se ha calculado en aproximadamente 450 daltons, es de naturaleza polipeptídica con una estructura básica tetrapeptídica cuya secuencia es Val o Ala-Gly-Ser-Glu. También ha sido posible la síntesis de varios factores quimiotácticos, cuya actividad ha sido determinada en distintos ensayo in-vitro. 2. ECF-A de peso intermedio, con una masa de 1.200 a 2.500 daltons. 3. Factor quimiotáctico neutrófilico (NCF)-de alto peso molecular, aproximadamente de 750.000 daltons y el cual atrae y deactiva a los neutrófilos, en ensayos in-vitro. Este factor quimiotáctico se encuentra tanto en homogeneizados de pulmón humano como en mastocitos de rata.

c. Enzimas. Como se indicó ya, cuando el proceso de degranulación es muy intenso y sobre todo progresá hasta la expulsión de gránulos, éstos al desintegrarse dejan en libertad su contenido enzimático. Hasta hoy se han identificado las siguientes enzimas: 1. La arilsulfatasa-A (Orange y colab., 1974; Wasserman y colab., 1975; Wasserman y Austen, 1976), una glicoproteína de aproximadamente 100.000 de peso molecular que hidroliza derivados sulfurados como la SRS-A. Existen otras arilulfatasas, designadas con las letras B y C. La arilsulfatasa B se encuentra en los lisosomas de los eosinófilos. Este granulocito es la fuente más rica de arilsulfatasa, la cual tiene, en la especie humana, aproximadamente 60.000 de peso molecular. También contienen arilsulfatas el basófilo, el neutrófilo y el macrófago. 2. La N-acetil-D-glucosaminidasa. 3. Una quimotripsina proteolítica designada con el nombre de quimasa, la cual se encuentra en estado inactivo en el gránulo del mastocito de rata, probablemente, por estar unida a la serotonina y quizás parcialmente a la heparina. Esta encima

sún no ha sido identificada en el mastocito humano.

Como se mencionó anteriormente, también se libera heparina que en el gránulo del basófilo de la rata constituyen el esqueleto proteico. Son macromoléculas de, aproximadamente 750.000 de peso molecular.

El basófilo que es la otra célula, aunque menos abundante --- que el mastocito, que participa directamente en la reacción alérgica inmediata, libera la histamina, los factores quenotácticos, la arilsulfatasa y otra enzima una arhenina-esterasa, denominada kalicreína basófila de la anafilaxis (BK-A), la cual al igual que otras kalicreínas (Lewis, 1973), hidroliza el kininógeno, produciendo lisil-bradikinina y bradikinina. Las kininas, como es sabido, son substancias vaso y broncoactivas que producen broncoconstricción, especialmente en los asmáticos, al igual que vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.

C. De-novo síntesis y excreción de otros mediadores

En 1.940, Kellaway y Trethewie, descubrieron que en el líquido de perfusión de pulmón aislado de cobayo sensibilizado y sometido al antígeno específico se liberaba alguna substancia que producía una lenta contracción de las fibras bronquiales. En años recientes se ha demostrado que esta substancia es un ácido graso insaturado y sobre todo que la reacción mediada por la IgE produce la liberación de una variedad de derivados fosfolipídicos, ---- entre los cuales se encuentran las PGs.

Estas substancias no se hallan preformadas y acumuladas intracelularmente, por el contrario, es preciso que haya la estimulación antigenica o de otra índole para que se inicie su producción y excreción. Entre éstas se encuentran:

a. La SRS-A, ácido graso sulfurado de 300 a 500 daltons de masa--

molecular y que produce la contracción de los bronquios, más de las ramas periféricas que de las centrales. Produce también vaso-dilatación y aumento de la permeabilidad vascular. En los últimos años se han realizado numerosas investigaciones sobre el papel fisiopatológico de esta substancia y son abundantes las publicaciones (Orange y colab., 1.969 y 1.973; Stechschulte y colab., 1.973; Drazen y Austen, 1.974; Wasserman y colab., 1.977). Según parece, la SRS-A es la mayor responsable de la bronco-obstrucción observada en el asma.

Al conocimiento acerca de la síntesis y excreción de la SRS-A es todavía muy incompleto. Parece que es necesario la intervención de un ionóforo de Ca^{++} a continuación de la unión del antígeno con la IgE para que prosiga la cadena de reacciones químicas que culmina con la liberación de la SRS-A. Las primeras fases de las reacciones químicas son pues las mismas que para la liberación de la histamina, es decir la de la activación de la eserina-esterasa que, finalmente, avanza hasta la caída de la concentración del cAMP. Como en el caso de los mediadores preformados, la disminución del cAMP o el aumento del cGMP facilita o inhibe, respectivamente, la liberación de la SRS-A. Pero la liberación de este mediador es independiente de la liberación de histamina, por más que los dos fenómenos, en la anafilaxia, se desarrollen paralelamente. El diisopropil-fluorofosfato o las citocalasinas A o B inhiben la producción de SRS-A sin interferir la excreción completa de histamina, inversamente, la cisteína facilita el aumento de síntesis de la SRS-A y su liberación, sin modificar la liberación de la histamina.

Como la SRS-A se aisló del líquido de suspensión de tejido-pulmonar, rico en mastocitos y sujeto a la estimulación antigeni-

se supuso inicialmente, que el mastocito por sí mismo, después de reaccionar con la IgE, es capaz de sintetizar y liberar a este mediador. Pero experiencias más recientes (Lewis y colab., 1974) demuestran que mientras más purificada es la suspensión de mastocitos menor es la cantidad producida de SRS-A. Por otra parte se encuentra que esta substancia lo liberan también los basófilos y aún los neutrófilos periféricos. Por lo tanto, es evidente que no existe una sola fuente productora de SRS-A y que quizás el mastocito requiere la colaboración de otra célula para su propia síntesis de SRS-A. Queda por esclarecerse cuál es la fuente más importante de SRS-A en la reacción anafiláctica in-vivo y sobre todo en el asma.

La SRS-A es destruida metabólicamente por las arilsulfatas, en especial del eosinófilo. Cómo se mencionó ya, el propio mastocito es portador de arilsulfatasa la misma que debe intervenir en el catabolismo intracelular de la SRS-A.

b. El factor activante de las plaquetas (PAF), llamado también -factor de agregación plaquetaria, es otro fosfolípido de 700 a 1.000 daltons de masa molecular, que se libera como consecuencia de la reacción inmediata. Factores de agregación plaquetaria se liberan de varios tipos celulares, pero por mecanismo immunológico parece que, selectivamente, se produce por mediación de la IgE. En experiencias in-vitro, con IgA y su antígeno no se ha conseguido la liberación de este fosfolípido. En la reacción anafiláctica el PAF se produce en mastocitos y basófilos humanos. (Henson, 1970; Siraganian y Osler, 1971; Benveniste, 1974; Camussi y Benveniste, 1976; Benveniste, 1977).

A diferencia de la SRS-A el PAF no produce ni broncoconstricción ni vasodilatación. Produce agregación de las plaquetas

fenómeno que puede tener repercusión en el proceso de coagulación sanguínea pero, además, al desintegrarse las plaquetas agregadas, dejan en libertad serotonina, que es una de las aminas vasoactivas.

El PAF es inactivado por diversas fosfolipasas en particular por la A2.

Los siguientes grupos de substancias, derivadas del ácido araquidónico y del homolinoleico, por constituir el motivo central de este trabajo, les describiremos en capítulo a parte.

D. La cascada de las prostaglandinas.

La reacción del antígeno con la IgE, como quedó ya descrito, trae como consecuencia la activación de una proesterasa, pero a nivel de la membrana del mastocito se activa también por lo menos otra enzima, la fosfolipasa A. Si la activación de ésta es simultánea a la proesterasa o consecutiva a ésta y guarda alguna relación diaactivacida con ella, es algo que aún no está suficientemente aclarado. fosfolipasa, actuando sobre los fosfolípidos, inicia una reacción en cascada (Fig. 12). La reacción enzimática requiere de la presencia de Ca^{++} .

Desde el punto de vista de los efectos se han identificado, hasta ahora, cuatro grupos de derivados: a) los lisofosfátidos, sobre los cuales tratamos ya y que son substancias que a nivel de los túbulos y gránulos del mastocito contribuyen a la lisis de la sustancia intersticial y de membranas; b) los hidroxiderivados, como el ácido 12-L-hidroxi 5,8,11,14-eicosatetraenoico, derivado ácido araquidónico y el ácido 12-L-hidroxi-5,8,10-heptadecatrienoico, derivado endoperoxidico, los cuales producen efectos quimiotácticos en los eosinófilos y neutrófilos, pero a diferencia del efecto unidireccional que produce el ECF-A, éstos facilitan el mo-

vimiento al azar de las mencionadas células; c) los tróoboxanes, - en especial el TXA_2 que producen agregación de las plaquetas y -- d) las prostaglandinas y algunos de sus derivados metabólicos que producen intensos efectos vaso y broncoactivos y sobre los cuales trataremos a continuación en mayor detalle.

a. PGs y tromboxanes araquidónicos. El ácido araquidónico producido gracias a la intervención de la fosfolipasa A₂, sirve a su vez, de sustrato de otras enzimas en especial de una ciclo-oxidasa (sintetasa prostaglandínica), la cual produce por vías alternas -- dos endoperóxidos, la PGG_2 y la PGH_2 . Estos endoperóxidos, como se mencionó antes, son biológicamente activos pero tienen una vida -- media de pocos minutos y luego, por vías alternas se transforman, -- como puede verse en la Fig:13 en las PGs: D_2 , E_2 , F_{2a} , en el --- troboxan A₂ (TXA_2) y en proporción relativamente alta en el hidro- xiderivado HHT. Las vías metabólicas preferenciales de PGs son las que producen la PGF_{2a} y el TXA . La PGE_2 puede seguir varios caminos de transformación química, por una parte a PGA_2 , que actúa más se- lectivamente como vasodilatadora a nivel del miocardio y sucesiva- mente puede transformarse en otras PGs o puede degradarse al deri- vado 15-cetónico, de menor actividad biológica. La PGE_2 , como se ha indicado antes, en forma inconstante, dependiendo de la dosis o concentración y quizás del estado previo del tejido, produce bronco- dilatación y vasodilatación.

La PGF_{2a} puede, así mismo, seguir alternativamente varios ca- minos metabólicos. Uno de ellos conduce a su transformación en 15- queto-13,14-H₂-- PGF_{2a} que es uno de los metabolitos plasmáticos y -- que conserva alta actividad biológica. Finalmente los 15-queto-de- rivados pueden degradarse a 11-queto derivados que son más estab- les y se eliminan por la orina.

... la dra
... el caso de los dos primeros- de la anafilaxia.
Aunque las PGs en experiencias in-vitro, aparecen dentro del
primer minuto de la reacción antígeno-anticuerpo, el pico de

En conclusión a partir del ácido araquidónico se generan fases metabólicas sucesivas se sintetizan varios derivados con fuerte actividad bronco y vasoconstrictora, de entre los cuales se han identificado, claramente, los endoperóxidos, la PGF_{2α}, su derivado 15-cetónico y el TXA₂ y una PG broncodilatadora de actividad inconstante.

Esta variedad de ácidos grasos sintetizados de-novo gracias al estímulo antigenico, es excretada por el mastocito.

b. Prostaglandinas homolinoleicas. Tanto en tejido pulmonar fragmentado como en el líquido resultante de la perfusión del pulmón del cobayo sensibilizado y en ambos casos sometidos al antígeno respectivo, se encuentran a más de las PGs broncoconstrictoras ya mencionadas, también pequeñas cantidades de PGE₁ que actúa como una potente substancia vaso y bronco-dilatadora. La PGE₁, como se ha indicado antes, deriva del metabolismo del ácido homolinoleico, pero las diferentes fases y caminos metabólicos tanto del ácido homolinoleico como de la PGE₁ son mucho menos conocidos que los relacionados con el ácido araquidónico. (Samuelsson, 1.964; Anggard y Samuelsson, 1.964).

E. Las PGs como mediadores secundarios

Si bien es verdad que las PGs se liberan a consecuencia de la reacción anafiláctica éste no es el único mecanismo de su liberación. Como se mencionó ya las PGs y en especial del tipo F₂ se liberan también por la acción de la histamina, la SRS-A, la dradikinina y otras substancias, es decir por acción de los mediadores primarios -en el caso de los dos primeros- de la anafilaxia.

Aunque las PGs en experiencias in-vitro, aparecen dentro del primer minuto de la reacción antígeno-anticuerpo, el pico de

centración de la histamina (Strandberg y Hamberg, 1974) (Mathé y colab. 1977) precede al de las PGs, lo cual puede considerarse como una indicación adicional de que la liberación de PGs es secundaria a la liberación de histamina y aún de SRS-A. Las curvas de concentración de las PGs espasmógenas y broncodilatadoras son parecidas pero es mayor y de más larga duración la curva de las espasmógenas, lo cual concuerda con los efectos observados en el árbol bronquial.

Los mastocitos no son la única fuente de producción de PGs, también otras células pueden producirlas. Por consiguiente hay que considerar que sólo una parte y quizás cuantitativamente la menor, de las PGs que intervienen en la reacción anafiláctica, se producen como consecuencia directa de la estimulación antigenica. La otra parte aparecería como mediadores secundarios y cuya síntesis, a cargo de varios tipos celulares incluyendo aquellos mastocitos o basófilos que no hubiesen recibido una estimulación antigenica superumbral, depende de la acción de varios de los mediadores primarios ya liberados y en especial, de la histamina.

F. Las PGs como factores aumentativos y limitantes de la reacción anafiláctica

Es posible que en la evolución filogenética de las especies la broncoconstricción se haya desarrollado como un mecanismo favorables de defensa del organismo ante la agresión de contaminantes del aire y que esto explique la diversificación bioquímica de mecanismos productores de broncoconstricción.

En la reacción anafiláctica y en forma parecida en el asma humana, la histamina produce cierto grado de broncoconstricción. Intensísima en el cobayo y ligera o moderada en la rata, ratón,

perro y conejo. Pero la histamina es al mismo tiempo vasodilatadora y al aumentar el volumen circulatorio local debe atraer mayor número de leucocitos que intervienen, de distinta manera y tienden a aumentar la respuesta defensiva. El efecto broncoespástico de la histamina es de corta duración, pero luego interviene otro mediador, la SRS-A, que también es vasodilatadora, potente contractora de la fibra lisa bronquial y sobre todo produce un efecto muy prolongado. Por fin vendría la participación de las PGs broncoconstrictoras que contribuirían a una respuesta aún más aumentada, máxime si se tiene en cuenta no sólo la gran cantidad liberada sino también que a más del efecto contractor de la fibra, potencializan el efecto espasmódico de la histamina y la SRS-A. Lo curioso es que estas substancias ya no son vasodilatadoras sino lo contrario, vasoconstrictoras, lo cual en términos fisiopatológicos significaría que en el animal in-toto, antagonizarían los efectos vasculares de los mediadores primarios en tanto que potencializarían y aumentaría el efecto broncoespástico de los mismos. Disminuiría el proceso inflamatorio general y en esta fase predominaría el efecto broncoespástico. En otros términos las PGs vasopresoras autolimitarían el un proceso fisiopatológico mientras ampliarían el otro (Fig. 14).

El efecto autolimitante de la reacción de tipo inmediato se manifiesta también a través de otro mecanismo. Varios autores (Walker, 1.973; Engineer y colab., 1.976) han demostrado, en ensayos de perfusión de pulmón de cobayos sensibilizados que el tratamiento previo con indometacina, aspirina, ácido mefenámico y ketoprofén, aumenta la liberación anafiláctica de histamina y SRS-A. La indometacina agregada al líquido de perfusión hasta concentraciones de 1 mcg/ml (Piper, 1.977), produjo disminución de PGs, va-

Pig. Ioradas en términos de actividad de la PGE₂, más del 60%, en tanto que aumentó en más de 10 veces la liberación de histamina y de 4 veces la de SRS-A. Estos resultados permiten pensar que las PGES dentro del mastocito juegan un papel moderador de la liberación de los mediadores y en particular de la histamina. Cuando la síntesis de las PGES se inhibe, como sucede al tratar las células o tejidos con antiinflamatorios no esteroidales, que inhiben la actividad de la ciclo-oxidasa prostaglandínica, disminuye entonces la concentración intracelular de éstas y aumenta la liberación de mediadores. Varias experiencias de laboratorio (Tauber y colab., 1973) demuestran que las PGs y en especial la PGE₁, en la medida que contribuyen a aumentar la concentración intracelular de cAMP, inhiben también la liberación de histamina y SRS-A.

La PGE₁ no solamente que tiene efecto broncodilatador por acción directa sobre los receptores de la fibra lisa sino que además agregada al líquido de perfusión del pulmón sensibilizado inhibe la liberación de la histamina y otros mediadores de la anafilaxia.

Según se deduce de los ensayos *in-vitro* tanto en la liberación primaria cuanto en la consecutiva a la acción de la histamina, predominan las PGs broncoespásticas. Las PGE y sobre todo la PGE₁ quizás tiene papel muy secundario como broncodilatadora y su intervención más importante sería como moderadora de la subsiguiente liberación de mediadores primarios (Fig. 16).

Fig. Hay otro mecanismo por el cual las PGES pueden contribuir 16 a la autolimitación de la reacción anafiláctica y, en general inflamatoria, que consiste en que son capaces de estimular tanto a la hipófisis, en su producción de ACTH, cuante también en forma directa a la corteza suprarrenal con la consiguiente producción de

hidrocortisol (Flack y colab., 1.969; DeWied y colab., 1.969). Los corticoesteroides, a su vez, inhiben la liberación de PGs, en especial del tipo P_{2a} , probablemente por estabilización de los fosfolípidos a nivel de la membrana celular.

Las enzimas lisosomales de los granulocitos una vez liberadas de éstos ya sea como consecuencia de una reacción inmunológica o por cualquier otro mecanismo contribuyen a la reacción inflamatoria en la cual toma parte la PGF_{2a} y más componentes del metabolismo del ácido araquidónico, liberados por acción de la lipasa-lisosomal. Las PGEs tienden a estabilizar a los lisosomas y por consiguiente al inhibir su desintegración, tienden a autolimar la reacción inflamatoria.

G. El papel del eosinófilo.

Uno de los hechos citológicos reconocidos desde muy temprano en la historia de la investigación de los fenómenos de hipersensibilidad ha sido el de la infiltración eosinófila en el sitio de la reacción antigenica e inclusiva su aumento en la sangre periférica. Sin embargo, por mucho tiempo, ha sido un misterio el papel desempeñado por este granulocito en la fisiopatología de la alergia. Por ahora se conocen ya por lo menos dos funciones importantes, la primera quizás más selectiva, la decatabolizar la SRS-A; en efecto el eosinófilo es muy rico, en su porción microsomal de una arilsulfatasa que le permite químicamente a la SRS-A; la segunda, la de inactivar a la histamina, pues también contiene enzimas que catabolizan esta amina. Aunque arilsulfatasas, como se mencionó anteriormente hay en el propio mastocito y en otros elementos celulares, —probablemente es el eosinófilo in-situ el que juega el mayor papel en el catabolismo de la SRS-A en el árbol bronquial. La SRS-A tie-

ne que, previamente, ser incorporada dentro del eosinófilo antes de su destrucción química. En cambio la histamina es más fácilmente destruida en diversos tejidos e inclusive en el propio plasma - sanguíneo siguiendo uno o ambos caminos alternos, el de metilación o el de deaminación oxidativa.

8. PGs y asma

En el campo de la alergia humana de tipo inmediato, por varias razones y en particular, porque a pesar de todos los esfuerzos e investigaciones aún es insuficientemente acalarada la fisiopatología del asma, interesa la relación que pueda existir entre las varias PGs, sus precursores y derivados metabólicos y el asma, tanto en el aspecto fisiopatológico vinculado a las PGs broncoespásticas, como a su prevención y tratamiento sintomático con compuestos relacionados con PGE₁.

Después de las numerosas investigaciones realizadas in-vitro o en animales de laboratorio en los cuales se confirmó la liberación de las PGs a nivel bronquial y como consecuencia de la reacción mediada por la IgE, se han realizado ya varias experiencias—en la especie humana (Berry y Collier, 1.964; Sweatman y Collier, 1.968; Rosenthal y colab., 1.970; Herxheimer y Rosenthal, 1.971;—Hedqvist y colab., 1.971; Smith y Cuthbert, 1.973; Tauber y colab., 1.973; Mathé y colab., 1.973; Smith, 1.974; Dowson y colab., 1.974; Golub y colab., 1.975; Crutchley y Piper, 1.975; Mathé y Hedqvist, 1.975; Smith y colab., 1.975; Pasargiklian y colab., 1.976; Smith y Cuthbert, 1.976; Newball y Lenfant, 1.977) según las cuales se deduce que en el ataque asmático hay liberación de PGs, el nivel plasmático de los derivados metabólicos de la PGE_{2a} aumenta de modo sostenido y prolongado.

Aunque las PGs ejercen acciones y efectos en casi todos los órganos y tejidos, al parecer, la PGF_{2a}, los endoperóxidos y el TXA₂, así como la PGE₁, ejercen efectos más selectivamente en el trácto pulmonar o bronquial. El pulmón es una rica fuente de estas substancias tanto en el individuo normal cuanto en el animal sensibilizado y en el asmático y de otra parte, el pulmón es uno de los órganos que más activamente metaboliza a las PGs. En un solo paso por territorio pulmonar (Ferreira y Van, 1.967; McGiff y colab. 1.969), se metaboliza más del 80% de la PGE₂, al rededor del 70% de la PGE₁ y entre el 50 y 60% de la PGF_{2a}.

Las diversas experiencias clínicas llevan a considerar que las PGs juegan algún papel en la fisiopatología del asma alérgica. Más todavía, los asmáticos resultan sumamente susceptibles a la acción broncoespástica de las PGs.

Es bien sabido que los asmáticos son mucho más susceptibles a la acción irritante de humos, vapores y otros contaminantes del aire. Así mismo en ellos la respuesta broncoconstrictora, determinada espirométricamente, es mayor que en el normal ante la inhalación de drogas broncoactivas. Se requieren dosis mayores de acetilcolina o mitil-colina para que el FEV₁ disminuya un 15 ó 20% en el asmático que en el individuo normal. Además mientras en el primero se pueden obtener respuestas tan intensas con disminución del FEV₁ hasta en más del 50 ó 75% del valor previo, en el normal aún con dosis altísimas no es fácil provocar tal respuesta. La susceptibilidad del asmático a la histamina es aproximadamente 10 veces mayor y en el caso de la PGF_{2a} esta mayor susceptibilidad es del orden de varios miles (Mathé y Hedqvist, 1.973). En una experiencia clínica (Mathé y Hedqvist, 1.975) en la cual se determinó la conductancia específica de las vías respiratorias (SGaw) se encontró que para-

reducir el 50% de la SGaw, en asmáticos se requirieron dosis muy bajas de PGF_{2a}, en forma de aerosol, éstas oscilaron entre 10 a 1.000 nanogramos, en tanto que en los pacientes normales, para producir igual respuesta se requirieron dosis tan grandes como 200.000 a 1.000.000 de nanogramos. En esta misma experiencia se observó que el efecto broncoespástico en los asmáticos comienza más tarde, entre 5 a 15 minutos en vez de uno -en los normales- pero en cambio es muy prolongado, de 30 minutos a varias horas.

Aunque un efecto broncoconstrictor tan intenso es poco probable que se produzca por un mecanismo reflejo, Newball y Lenfant- (1977 y 1978) han estudiado esta posibilidad llegando a la conclusión de que el mecanismo reflejo sería un componente mínimo en la respuesta asmática y que la PGF_{2a} produce la contracción de la fibra bronquial por acción directa. El efecto no es inhibido ni por atropina ni por cromoglicato disódico. La inhalación de PGF_{2a} produjo en los normales pequeños cambios espirométricos (FVC, FEV₁) así como del SGaw y no hubo cambios en los volúmenes cerrados, en cambio, en los asmáticos, en primer lugar, en algunos no fue posible exceder la dosis de 300 mcg, por la intensidad de la reacción asmática, con gran disnea y sibilancias, los parámetros espirométricos disminuyeron grandemente, hasta más del 50% y en segundo lugar, el efecto asmatiforme fue prolongado.

En ensayos in-vitro se ha encontrado, en pulmones perfundidos, que hay una liberación espontánea de PGs predominando la actividad de las broncoconstrictoras y que, además, esta liberación espontánea es mayor en animales sensibilizados. Se especula sobre si la resistencia aumentada que los asmáticos presenten a la conductancia área aun cuando están en período de remisión no esté ligada a este aumento de la producción espontánea de ácidos grasos—

insaturados con actividad broncoespástica. También se especula -- (Mathe y colab., 1977) sobre la posibilidad de que la PGF_{2a} liberada en la reacción asmática se ligue a los tejidos o a proteínas plasmáticas que prevengan su destrucción metabólica y por lo mismo prolongaría la reacción espasmógena. También hay la posibilidad de una disminución en la velocidad de transformación de las PGs en -- los pacientes asmáticos.

9. PGs Y TERAPIA DEL ASMA

Las investigaciones farmacológicas, tanto en preparaciones-in-vitro como en animales de los efectos broncodilatadores de las PGs del tipo E y además su acción inhibidora de la liberación de los mediadores primarios de la anafilaxis alentó grandemente la -- realización de ensayos clínicos. Había además, otra posible ventaja terapéutica, la de que al administrar por vía inhalatoria y al metabolizarse en el propio pulmón no provocarían las PGs efectos-- generalizados que podrían ser indeseables. Los ensayos clínicos-- confirmaron la actividad broncodilatadora de la PGE₁, la cual re-- sultó aproximadamente diez veces mayor que del isoproterenol, cuan-- do las drogas se administraron en aerosol, pero en cuanto a la --- PGE₂ los resultados han sido inconstantes y si se la administra-- por vía intravenosa, con más frecuencia se ha observado más bien-- efecto moderadamente broncoconstrictor (Cuthbert, 1973; Smith,--- 1973; Smith y colab., 1975; Mathe y Hedqvist, 1975).

Por desgracia de PGE₁ no ha podido pasar de la fase de en--sayo clínico debido a un inesperado efecto secundario, el de irri--tación del árbol bronquial lo que, hasta hoy ha impedido su uso -- terapéutico (Cuthbert, 1973; Mathe y colab., 1977)*.

Ante esta circunstancia se han sintetizado varios análogos,-

pero los resultados no han sido tampoco satisfactorios. La mayoría han resultado de poca actividad (Rosenthal y Derrini, 1976; Greenberg, 1976) y con efecto irritante.

Sigue en pie la posibilidad de encontrar un análogo más potente, desprovisto de efecto irritativo y que también tenga el efecto inhibitorio de la liberación de los mediadores primarios.

Por otra parte, desde el punto de vista terapéutico, interesa la obtención no sólo de análogos de la PGF, sino también de antagonistas de las PGs espasmógenas, ojalá que una substancia por si solo este provista de propiedades antagonicas de la PGF_{2 α} y al mismo tiempo de su derivado 15-keto, del TXA₂ y de los endoperóxidos o una substancia que bloquee, selectivamente, la ciclo-oxidación del ácido araquidónico y no del homolinooleico.

RESUMEN

Las prostaglandinas (PGs), al igual que otros ácidos grasos insaturados se liberan en la reacción de tipo inmediato y participan en la producción de efectos vaso y bronco-motores a más de contribuir en otros tipos de efectos como quimiotaxis y agregación plaquetaria. La liberación de substancias biológicamente activas del mastocito-sensibilizado y sonetido al correspondiente antígeno, es mucho más amplia y compleja de lo que se ha supuesto hasta hace poco. A más de la histamina y la SRS-A, se liberan muchas otras substancias de muy variada constitución química.

En la reacción anafiláctica, el mastocito y el basófilo, liberan de una parte substancias previamente elaboradas y almacenadas en gránulos, como la histamina, el factor quimiotáctico del eosinófico (ECP-A) y en algunas especies animales, también la serotonina. Cuando la reacción antigenica es cuantitativamente muy intensa y produce la expulsión o extrusión de los gránulos, al desintegrarse éstos, quedan en libertad varias enzimas, entre ellas la arilsulfatasa y una kalicreína. De otra parte, el mastocito produce de-novo y libera la SRS-A y a manera de cascada una serie sucesiva de PGs. La PGF_{2α} es una substancia provista de un alto poder bronco y vasoconstrictor. Igualmente producen esos efectos los endoperóxidos --- (PGC₂ y PGH₂), uno de sus derivados metabólicos el 15-keto-PGF_{2α} y el tromboxano A₂.

En el asmático, después del acceso, se encuentra aumentada la concentración de metabolitos de la PGF_{2α}. El asmático es entre varios cientos de miles hasta un millón de veces más susceptible al efecto broncoespástico de la PGF_{2α} administrada en forma de aerosol.

En la reacción anafiláctica se libera también PGs del tipo E. La --- PGE₁ es una substancia con potente actividad bronco y vasodilatadora y en éstos como en otros efectos antagoniza con la PGF_{2α}. Pero ---

además, la PGE₁ inhibe la liberación de histamina y otros mediadores del mastocito sometido a la reacción inmediata, lo cual pone en evidencia una posible actividad moderadora de la reacción anafiláctica.

La histamina, la acetilcolina, la serotonina, la bradiquinina producen también liberación de PGs, tanto del mastocito como de otras células. En el animal *in-toto* las PGs liberadas durante la reacción de tipo inmediato sólo parcialmente serían las sintetizadas en forma inmediata a la reacción antigenica, mientras quizás la mayor parte se producirían y liberarían en forma secundaria a la acción de los mediadores primarios como la histamina y tendrían entonces el papel de mediadores secundarios de la reacción.

La PGE₁ ha sido ensayada con fines terapéuticos, en administración por vía inhalatoria. Se ha confirmado clínicamente su efecto broncodilatador pero el efecto irritativo que produce sobre la mucosa bronquial ha impedido su incorporación al arzenal terapéutico. Los análogos obtenidos por síntesis hasta hoy no hay resultado más eficientes que la PGE₁.

TEXTO PARA LAS FIGURAS

Fig. 1.- Estructura del anillo cíclico de las prostaglandinas.

Fig. 2.- Precursores de las prostaglandinas, las 3 series de éstas y dos tipos de derivados metabólicos de las PGs de la serie 2.

Fig. 3.- Cuatro clases químicas de derivados metabólicos del ácido araquidónico.

Fig. 4.- Efectos antagónicos sobre los vasos y los bronquios por parte de las PGs del tipo E y del tipo F.

Fig. 5.- El bloqueo farmacológico de los receptores adrenérgicos alfa y beta no previene el efecto de las PGs, cosa que revela que las PGs actúan a través de otros receptores de membrana.

Fig. 6.- Liberación de PGs por acción de varios de los mediadores de la anafilaxis. Los mediadores de estos mediadores pueden ser bloqueados por los correspondientes antagonistas con lo cual se suprime el efecto liberador de PGs.

Fig. 7.- Bloqueo de los receptores H-1 y H-2 de la histamina. Al bloquear los receptores H-1 se inhibe la liberación de la PGF_{2a} y al bloquear los H-2 se inhibe la liberación de la PGE₂.

Fig. 8.- La PGF_{2a} produce contracción de la fibra bronquial. Este efecto no es inhibido por la administración previa de antagonistas de varios de los mediadores químicos; revela que la PGF_{2a} actúa a través de otros receptores.

Fig. 9.- Reacción antigénica de tipo inmediato y algunos de los eventos químicos que se producen. Comienza con la reacción del antígeno (Ag) con dos moléculas de IgE y culmina con la liberación de mediadores químicos.

Fig. 10.- Liberación de substancias preformadas y sintetizadas de-novo; I, excreción por intercambio iónico (histamina) u otro proceso; II, expulsión o extrusión de gránulos, desintegración de éstos y liberación de enzimas y otras substancias; III, liberación de substancias sintetizadas de-novo (SRS-A).

Fig. 11.- Clases de substancias que se liberan del mastocito y del basófilo en la reacción mediada por IgE (tipo inmediato), tanto del gránulo como del citoplasma celular..

Fig. 12.- Derivados de los fosfolípidos que se liberan en la reacción mediada por IgE y tipos de efectos que producen.

Fig. 13.-La "cascada" de las PGs. Producción de sucesivas PGs y otros derivados del ácido araquidónico a consecuencia de la reacción mediada por la IgE y efecto broncomotor de algunas de estas substancias.

Fig. 14.- La histamina y otros mediadores primarios de la reacción mediada por IgE producirían liberación de PGs (en este caso mediadores secundarios de la reacción) y con ello ampliarían la respuesta broncoconstrictora.

Fig. 15.- Inhibición de la síntesis de las PGs por anti-inflamatorios. Este fenómeno, dentro de ciertos límites, hace aumentar la liberación de histamina y SRS-A

Fig. 16.- Posibles mecanismos de amplificación de la respuesta broncoconstrictora iniciada por los mediadores primarios y continuada por las PGs de tipo F_2 y de la autolimitación de la liberación primaria por parte de la PGE₁.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ANDERSEN,N.H. y RAMWELL,P.W. (1.974): Arch. intern. Med. 133:30.
- ANGGARD,E. y SAMUELSSON,B (1.965): J.Biol. Chem. 240:3518.
- ANGGARD,E. y BERGSTROM,S. (1.963): Acta Phisiol.Scand.58:12.
- ANGGARD,E. y SAMUELSSON,B.(1.964): J.Biol.Chem. 239:4097.
- AUSTEN,K.F. y Col. (1.976):
- AUSTEN,K.F., WASSERMAN,S.I. y GOETZL,E.F.(1.976): En:Proceedings of Nobel Symposium. Edit.: S.G.Johansson y Colab., Plenum Publishing Co., Londres.
- BACH,M.K. y BRASHLER,J.R. (1.974): J.Immunol. 113:2040
- BENVENISTE,J. (1.974): Nature (Lond). 249: 581.
- BERGSTROM,S. y Col. (1.964): Biochim Biophys Acta. 90:207
- BERGSTROM,S. y SAMUELSSON,B. (1.965): Ann.Rev.Biochem.34:101.
- BERRY,P.A. y COLLIER,H.O.J.(1.964): Brit.J.Pharmacol.23:201
- BAKHLE,Y.S. y VANE,J.R.(1.974): Physiol.Rev. 54:1007
- BOUPNE,H.R.(1.974): Immunology (capítulo referente a) En: Prostaglandins, Vol. 2 Editad por P.W.Ramwell, Plenum Press., New York.
- BUTCHER,R.W. y BAIRD,C.E. (1.968): J.E.BIOLOG. Chem. 243:1713
- BUTCHER,R.W. BAID,C.E. y Colab. (1.968): Worcester Simposium on Prostaglandins, Edit, por P.W.RAMWELL y J.R.SHAW, Inter-publishers, INC., New York.
- BENVENISTE,J. (1.977): Allergy and Clinical Immunology, Edit. por E.MATHOV y Colab., Excerpta Medica, Amsterdam.
- CAMUSSI,G., MENCIA,J.M. y BENAVIDE,J.(1.977): Immunology, Plenum Press, New York.
- COCEANI,F. (1.974): Arch Intern.Med. 133:119.

- COLLIER, H.O.J., HOLGATE, J.A. y Colab. (1.960): Brit. J.Pharmacol. 15:290
- CONRAD, D.H. y FROESE, A. (1.976): J.Immunol. 116:319
- CRUTCHLEY, D.J. y PIPER, P.J. (1.975): Brit.J.Pharmacol., 54:397
- CUTHBERT, M.F. (1.973): En: The Prostaglandins, Edit. por M.F. CUTHBERT, Lippincott, Filadelfia.
- CZARNETZKI, B.M., KÖNIG, W. y colab. (1.976): J.Immunol., 117:229
- DAWSON, W., LEWIS, R.L. y Colab. (1.974): Nature (Londres) 250:331-
332.
- DAWSON, W., LEWIS, R. y Colab. (1.976): Nature (Londres): 262:699
- DEWIED, D. (1.969): Endocrinol. 85:561-563.
- DRAZEN, J.M. y AUSTEN, K.F. (1.974): J.Clin.Invest. 53:1.679
- ENGINEER, D.M., PIPER, P.I. y SIROIS, P. (1.976): Brit.J.Pharmacol., 57:460
- FERREIRA S.H., Van J.R., (1.967): Nature (Londres): 216:868.
- FLACK, J.O., JESSUP, R., RAMWELL, P.W. (1.969): Science. 163:691-
692.
- FOREMAN, J.C. y MONGAR, J.L. (1.975): En: Calcium Transport in Contraction and Secretion, Edit. E.Carafoli North-Holland Publishing Company, Amsterdam.
- FREY, H.H., SHAFFER, A. (1.974): Eur.J.Pharmacol. 29:267-278.
- GILLESPIE, E. y LICHTENSTEIN, L.M. (1.975): J.Immunol. 115:1572.
- GOLDBLATT, M.W. (1935): J.Chysiol (London) 84:208
- GOETZL, E.F. y AUSTEN, K.F. (1.975): Proc. nat.Acad.Sci(Wash) 72:4123
- GOETZL, E.F. y AUSTEN, K.F. (1.977): En: Allergy and Clinica Immunology. Edit. por E.Mathov y Colab. Excerpta Medica. Amsterdam.
- GOLUB, N., ZIA, P. y Colab. (1.975): J.Clin.Invest. 56:1404
- GRANT, J.A. y LICHTENSTEIN, L.M. (1.974): J.Immunol. 112:897

- GREEN, K., P. HEDGVIST y N. SVANBORG, (1.974): LANCET. 2: 1419. ~~K1421~~.
- GREENBERG, R. (1.976): Adv. Prostaglandin Thromb. Res. 2: 936.
- HAMBERG, M. P., HEDGVIST, K. y Colab. (1.974) Life Sci 16: 451
- HAMBERG, M., SVENSSON, J., SAMUELSSON, B. (1.975): Proc. Natl. Acad. Sci USA, 72: 2994.
- ~~HAMBERG, M., SVENSSON, J., SAMUELSSON, B. (1.975): Proc. Natl. Acad. Sci USA, 72: 2994.~~
- HAMBERG, P. P., SVENSON, P. y Colab. (1.976): Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research. Edit. por B. SAMUELSSON y R. PAOLETTI. Raren Press, New York.
- HEDGVIST, P., HOLMGREN, A. y MATHI A. A. (1.971) Acta Physiol. Scand. 82: 29A.
- HEDGVIST, P. (1.976): En: Prostaglandins: Physiological and patholog. aspects. Edit. por S. M. Karim, MTP Press Oxford.
- HERSON, P. M. (1.969): Fed. Soc. 23: 1721.
- HERXHEIMER, R. y ROETSDER, I (1.971) Eur J. Clin. Pharmacol. 3: 123.
- HIGGINS, C. B. y BRAUNMALD, E. (1.972) Amer. J. Med. 53: 92
- HOLMES, S. W. y HORTON E. W. (1.960) En: Prostaglandins Symposium. Edit. por P. W. Ramuelli y J. E. Shaw. Interscience Publ., New York.
- ISHIZAKA, I. e ISHIZAKA, K. (1.973): En: Asthma, Physiol. Immunopathi and Treatament Edit. por K. Quiten y L. Lichtenstein. Academia Press, New York.
- ISHIZAKA, T. ISHIZAKA, K. (1.974): J. Immunol., 112: 1078.
- JOSE, P., NIEDERHAUSER, U., y Colab. (1.976): Thorax, 31: 713.
- KADOWITZ, P. J., JOINER, P. D. y HYMAN, A. L. (1.975): Annu. Rev. Pharmacol. 15: 285.
- KADOWITZ, P. J., JOINER, P. D., HYMAN, A. L. (1.975): Annu. Rev. Pharmacol. 15: 285:

- KALINER, M. y AUSTEN, K.F. (1.974): Annu. Rev. Pharmacol. 15:177.
- KAY, A.B. y AUSTEN, K.F. (1.971): J. Immunol. 107:899
- KAY, A.B., STECHSCHULTE, D.J. y AUSTEN, K.F. (1.971): J. exp. Med. 133:602.
- KELLAWAY, C.H. y TRETHEWIE, E.R. (1.940): Quart. J. exp. Physiol. 30:121.
- KULCZYCKI, A., Jr., McNEARNEY, T.A. y PARKER, C.W. (1.976): J. Immunol. 117:661.
- LABADIE, P. (1.971): Revue du Practicien 21:5004.
- LARGE, B.J. (1.969): Nature. 224:78
- LEWIS, G.P. (1.971): Proc. R. Soc. Med. 64:6
- LEWIS, R.A., WASSERMAN, S.I. y Colab. (1.974): J. exp. Med. 140:1133
- LEWIS, R.A., GOETZL, E.J. y Colab. (1.975): J. Immunol. 114:87
- LEWIS, R.A. (1.978). En prensa. Actas del Simposio Internacional sobre asma bronquial, Rosario (Argentina).
- LICHENSTEIN, L.M. y De BERNARDO, E. (1.971): J. Immunol. 107:1131
- LICHENSTEIN, L.M. (1.975): J. Immunol. 114:1692
- LICHENSTEIN, L.M. y CONROY, M.C. (1.977): En: Allergy and Clinical Immunology. Excerpta Médica, Amsterdam.
- MAIN I. HJM. (1.964): Br. J. PHARMACOL. Chemother. 22:511.
- MATHE, A.A., LEVINE, L. (1.973): Prostaglandins 4:877
- MATHE, A.A., HEDGVIST, P. y Colab. (1.975): Brit. Med. J. 1:193
- MATHE, A.A. (1.976): Acta Physiolog. Scand. (Suplemento) 34:1
- MATHE, A.A. (1.976): Acta Physiol. Scand. (Suppl.) 441:1-55.
- MATHE, A.A. (1977): Prostaglandins and the lung, The Prostaglandins. Vol. 3. Edited by PW Ranwell. New York, Plenum Press 169: 224.
- MATHE, A.A. Hedgvist, M.D. y Colab. (1.977 a): N. England J. Med. 296: 850.

- MATHE,A.A., HEDGVIST, M.D. y Colab. (1.977): N.England J.Med. 296:910.
- MATHE,A.A. YEN, S.S., SOHN,P.J. (1.977): Biochem. Pharmacol. 26:181+~~182~~.
- MENDOZA,G. y METZGER,H.(1.976): Nature (land), 264:548.
- METZGER,H. ELSON,E.L. y Colab (1.977): en: Allergy y Clinical Immunology. Edit. E.Mathov y Colab. Excerpta Medica, Amsterdam.
- McGIFF,J.C., TERRAGNO, N.A. y Colab (1.969): Nature (London) 223:742.
- NAKANO,J.(1.973): The Prostaglandins. Vol.1 Edited by PW Ramwell. New York, Plenum Press, 239.
- NARANJO,P. (1.977): Terapia. 31:71
- NEWBALL,H.H. y LENFANTC (1.977): Resp. Physiol. 30:125.
- NEWBALL,H.H. (1.978): En prensa. Actas del Simposio International sobre asma bronquial,Rosario (Argentina).
- ORANGE,R.P., VALENTINE,M.D. y AUSTEN,K.F.(1.968): J.exp.Med. 127:1.968.
- ORANGE,R.P. y Austen, K.F.(1.969): Advanc. Immunol. 10:105.
- ORANGE,R.P., MURPHY, R.C. y AUSTEN, K.F. (1.974): J.Immunol. 113:316.
- ORANGE,R.P. y LANGER,H. (1.974). En: Proceedings, VIII International Congress of Allergology. Excerpta Medica,Amsterdam.
- PALMER,M.A. PIPER, P.J. y VANE,J.R. (1.973): Br.J.Pharmacol. 49:226.
- PASARGIKLIAN,M. BIANCO,S. y ALBEGRA,L.(1.976): Adv.Prostaglandin Thromboxane Res 1:461.
- PIPER, P.J., VANE,J.R. (1.969): Nature 223:29

- PIPER, P.J., (1.977): Prostaglandins. En: Allergy and Clinical Immunology. Edit. por E.Mathov, T.Sindo y P.Naranjo. Excerpta Med., Amsterdam. Oxford.
- ~~PIPER, P.J. (1.977): Prostaglandins. En Allergy and Clinical Immunology, Edit. por E.Mathov y Colab. Excerpta Medica, Amsterdam.~~
- PIKE, J.Y.WEEKS, O (1.973): Bibliography of Prostaglandins. Upjohn, Kalamazoo.
- PLAUT, M. y LICHTENSTEIN, L.M. (1.976 a): En: Modern Concepts and Developments in Immediate Hypersensitivity, Edit. M. K.Bach. Marcel Dekker, New York, N.Y.
- ROBINSON, A.G., ARNOLD, A. y HARDMANN, R.C. (1.969): Pharmacol. Res. Commun. 1:325.
- ROSENTHALE, M. y Colab. (1.968): Pharmacologist 10:175
- ROSENTHALE, M.E., Dervins, A. y Colab (1.970): Experientia (Basilea), 26: 1119.
- ROSENTHALE, M.E., DERVINIS, A. KASSARICH, J. (1.971): J.Pharmacol. Exp. Ther. 178:541.
- ROSENTHALE, M.E. DERVINIS, A., STRIKE, D. (1.976): Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 1:477.
- ROSSI, G., Newman, S.A. y METZGER, H. (1.977): J.biol. Chem. 252: 704.
- SAMUELSSON, B. (1.905): J.Amer Chem Soc. 87:3011
- SAMUELSSON, B., (1.964): J.Biol.Chem. 239:4091
- SAMUELSSON, B., GRANSTROM, E., GREEN, K. (1.975): Annu.Rev.Biochem 44:669.
- SANDLER, M., KARIM, SMM, WILLIAMS, E.D. (1.968): Lancet 2:1053
- SHEARD, P. (1.968): J.Pharmacol. 20:232

- SIRAGANIAN, R.P. y OSLER, A. (1971): J. Immunol. 106: 1244.
- SIRAGANIAN, R.P. y OSLER, A. (1971): J. IMMUNOL. 106: 2652.
- SMITH, A.P. (1.973): Clin. Sci. 44: 17.
- SMITH, A.P. y CUTHBERT, M.F. (1.973): En: Advances in the Biosciences. International Conference en Prostaglandins. p. 213. Edit. S. Bergstrom. Pergamon Press Vieweg, Oxford.
- SMITH, A.P. (1.974): Brit. J. clin. Pharm. 1: 399.
- SMITH, A.P. CUTHBERT, M.F. y DUNLOP, L.S. (1.975): Clin. Sci. Mol. Med. 48: 421.
- SMITH, A.P., CUTHBERT, M.F. (1.976): Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 1: 449.
- STECHSCHULTE, D.J. ORANGE, R.P. y AUSTEN, K.F. (1.973): J. Immunol. 111: 1585
- STRANDBERG, K. y HAMBERG, M. (1.974): Prostaglandins 6: 159
- SWEATMAN, W.J.F. y COLLIER, H.O.J. (1.968): Nature. 217: 69.
- SWEATMAN, W.J.F. y COLLIER, H.O.J. (1.968): Nature (Lond.) 217: 69
- TAUBER, A.I., KALINER, M. y Colab. (1.973): J. Immunol. 111: 27
- TAUBER, A.I., KALINER, M. y Colab. (1.973): J. Immunol. 131: 28
- TAUBER, A.I., KALINER, M., STECHSCHULTE, D.J. y Colab. (1.973): J. Immunol. 111: 27
- Van DORP D.A. (1.965): Mem. Soc. Endocr. 14: 39.
- Von FULER, V.S. (1.934): Arch. Exp. Path. u Pharmakol. 175: 78
- Von FULER U.S., (1.937): J. Physiol. (Londres) 88: 213.
- Von FULER, U.S., y ELIASSON, R. (1.967): Prostaglandin, Med. Chem. Series. New York, Academia Press.
- WALKER, F.L. (1.973): En: Advances Biosciences. Vol. 9: 234, Pergamon Press, Oxford.
- WASSERMAN, S.I., WHITMER, D., GOETZL, E.F. y Colab. (1.975): Proc. Soc. exp. biol. (N.Y.) 148: 301

WASSERMAN, S.I. y AUSTEN, K.F. (1.976): J.clin.Invest. 57:738

WASSERMAN, S.I. y AUSTEN, K.F. (1.977): Fed.Proc. 36: 1328

WILLIAMS, E.D., DARIM, S.M.M., SANDLER, M. (1.968): Lancet. 1:22

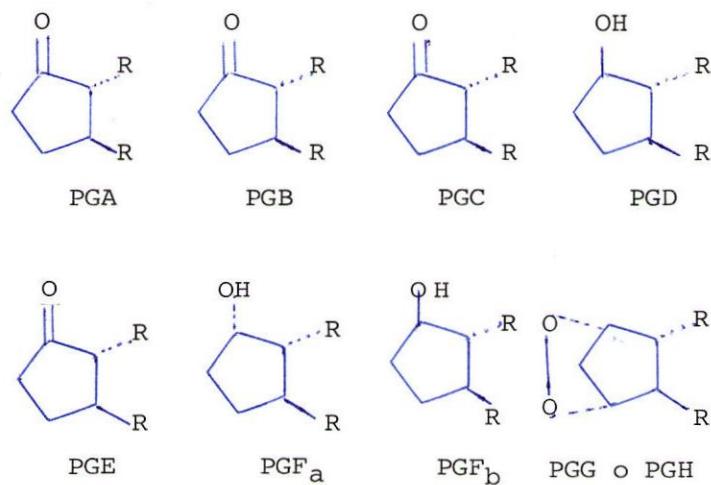


Fig.1

PRECURSORES	PROSTAGLANDINAS	15-KETO-DERIVADOS	11-KETO-DERIV.
<p>Acido 8,11,14-eicoso-tri-enoico (Acido homolinoleico).</p>	<p>PGE₁ PGF_{1a}</p>	<p>15-keto-13,14 H₂-PGE₂ 15-Keto-13,14 H₂-PGF_{2α}</p>	
<p>Acido 5,8,11,14-eicoso-tetra-enoico (Acido araquidónico).</p>	<p>PGF_{2a} PGE₂</p>		
<p>Acido 5,8,11,14,17-eicoso-penta-enoico</p>	<p>PGE₃ PGF_{3a}</p>		

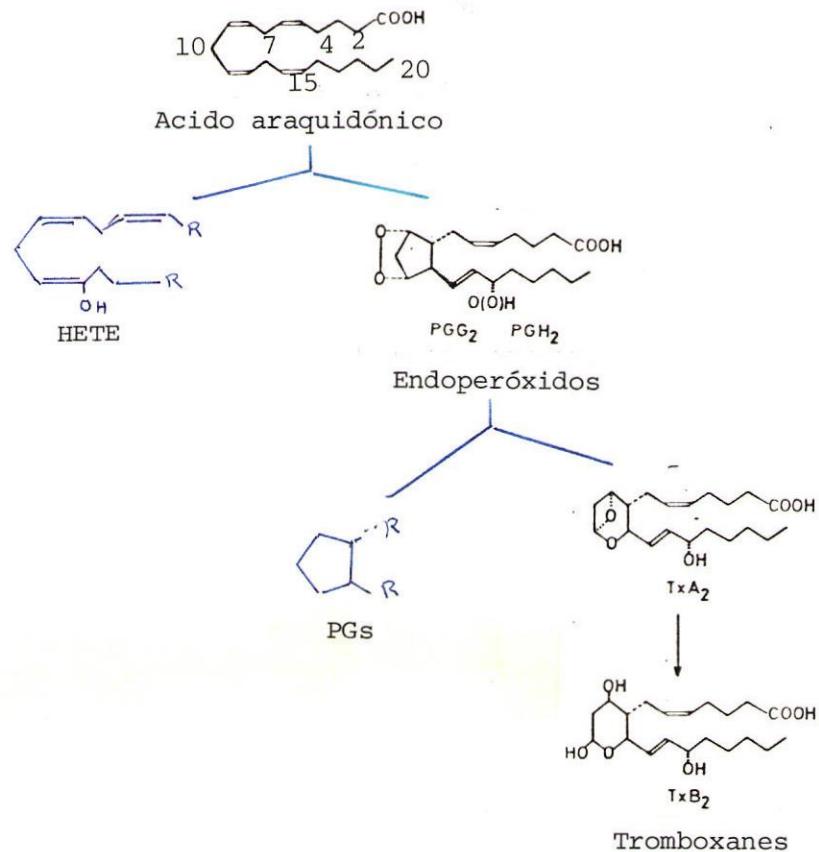


Fig. 3

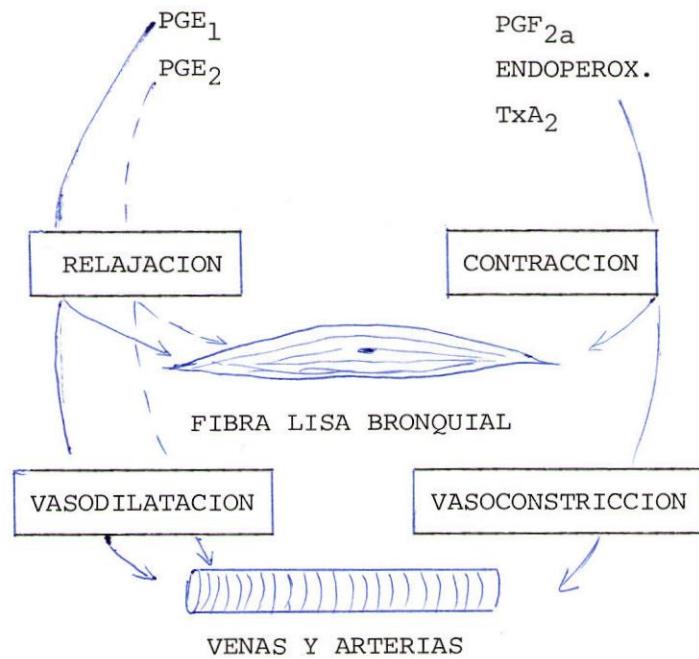


Fig. 4

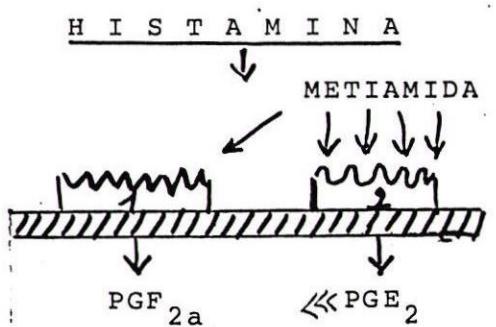
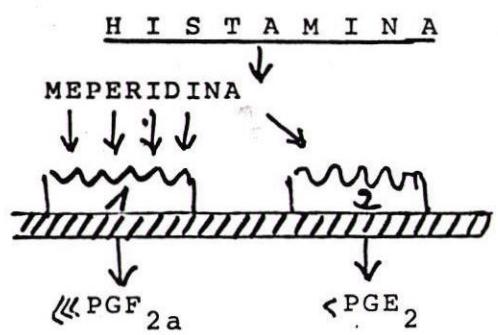


Fig. 8

Fig. 8

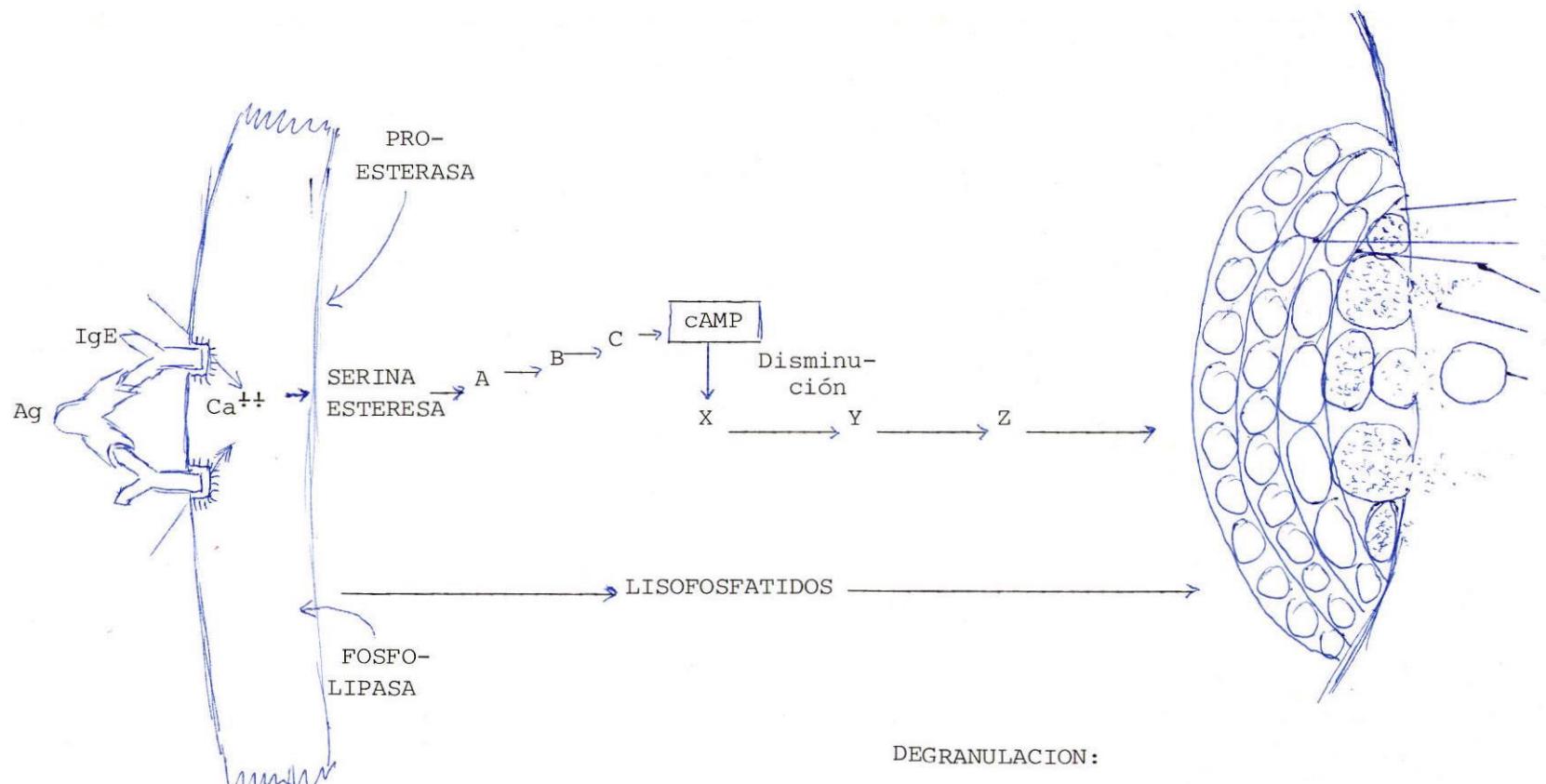


Fig. 9

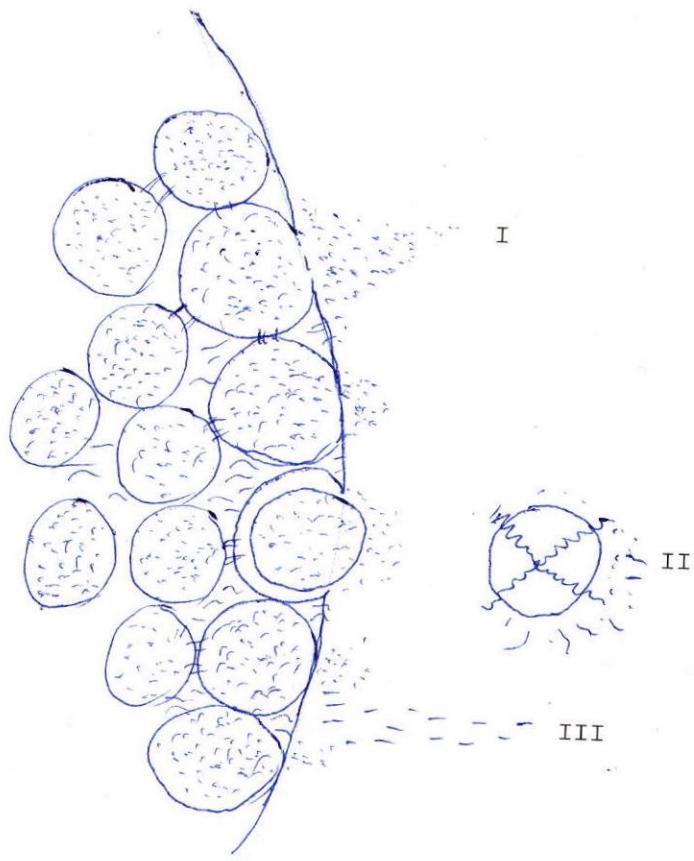
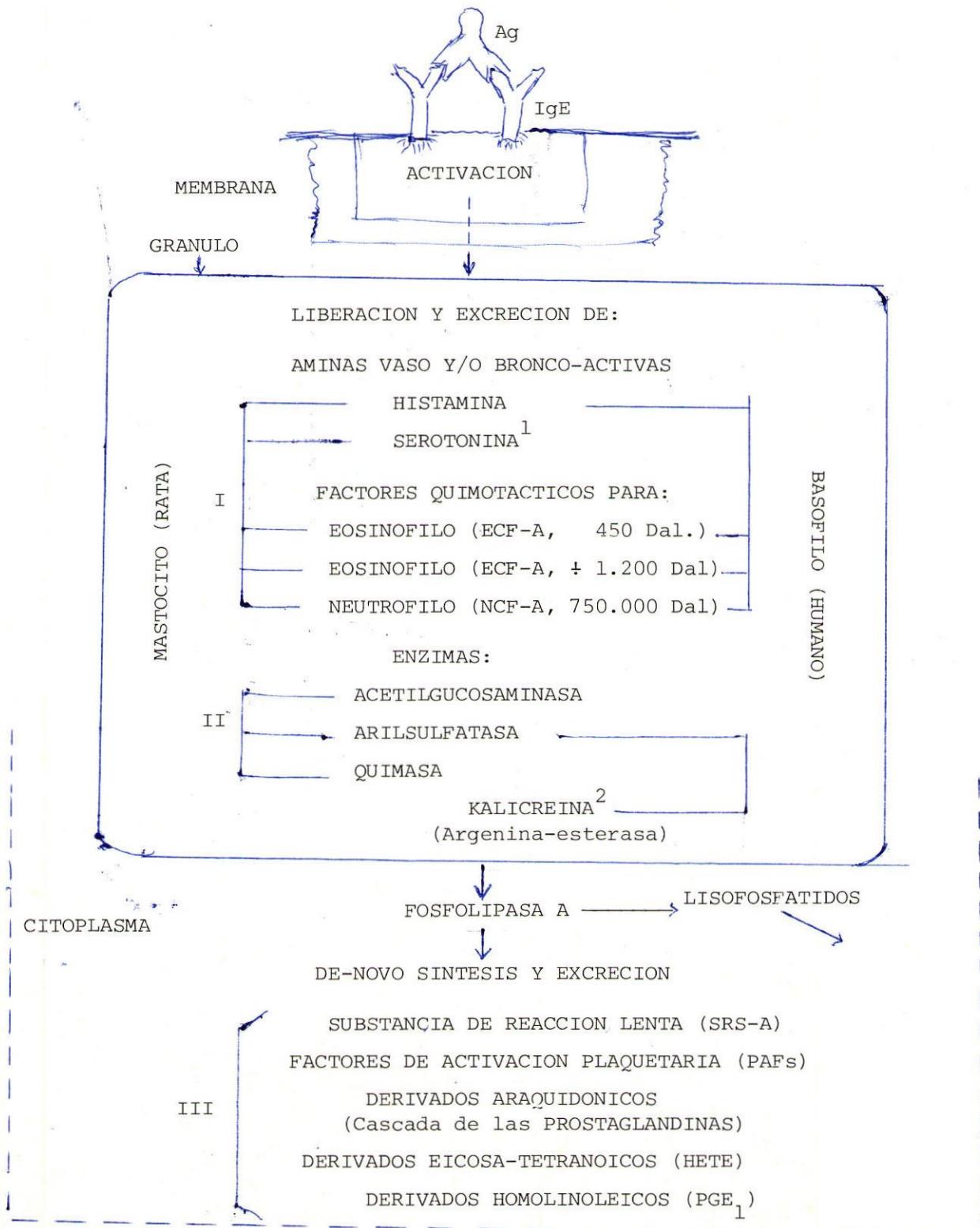
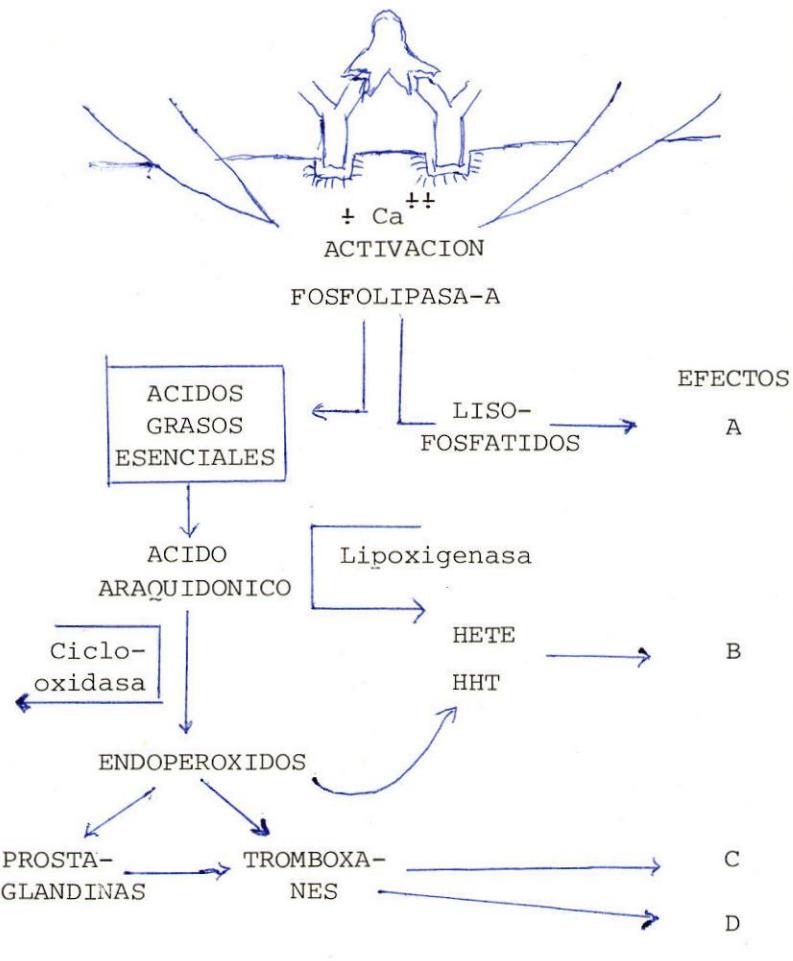


Fig. 10



1. No en mastocito humano. No produce broncoconstricción en especie humana
2. Una quimotriptasa



- A. Efectos lisantes
- B. Efectos quimotácticos
- C. Efectos franco y vasoconstrictores
- D. Agregación plaquetaria

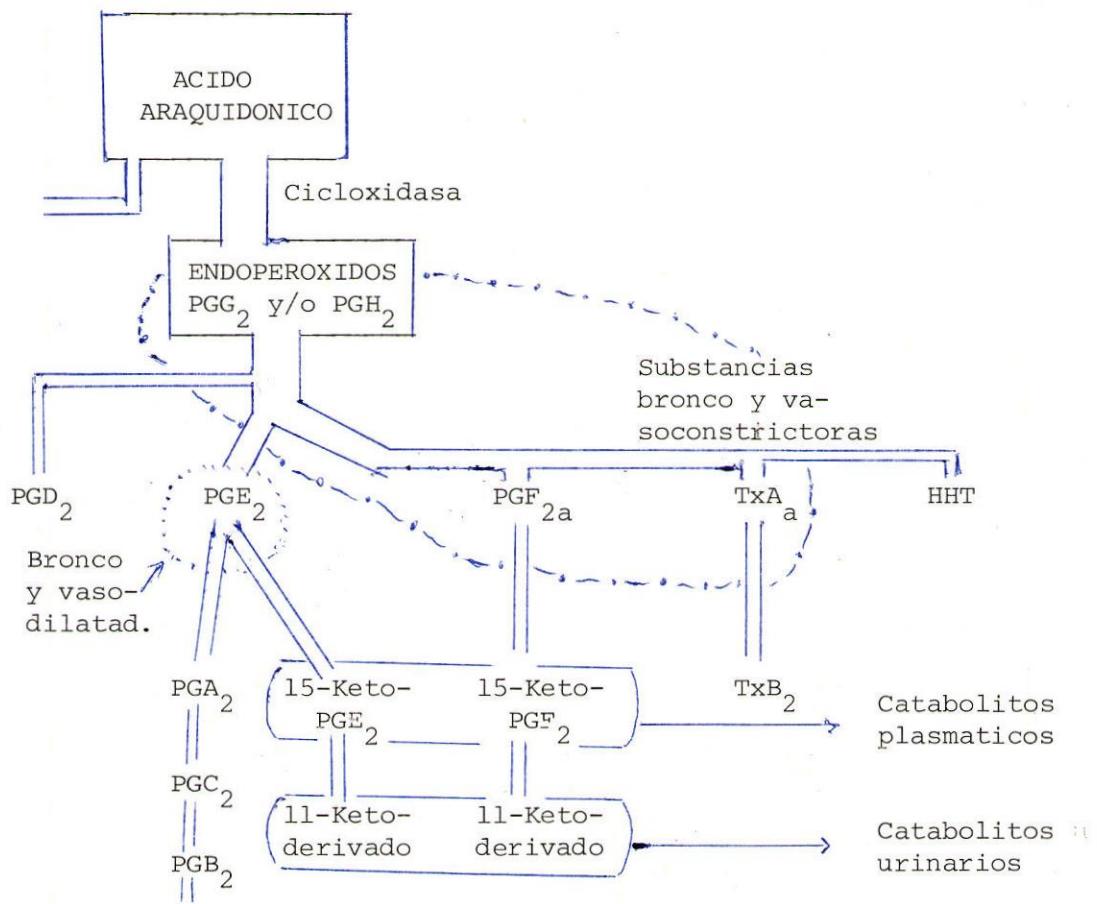


Fig. 13

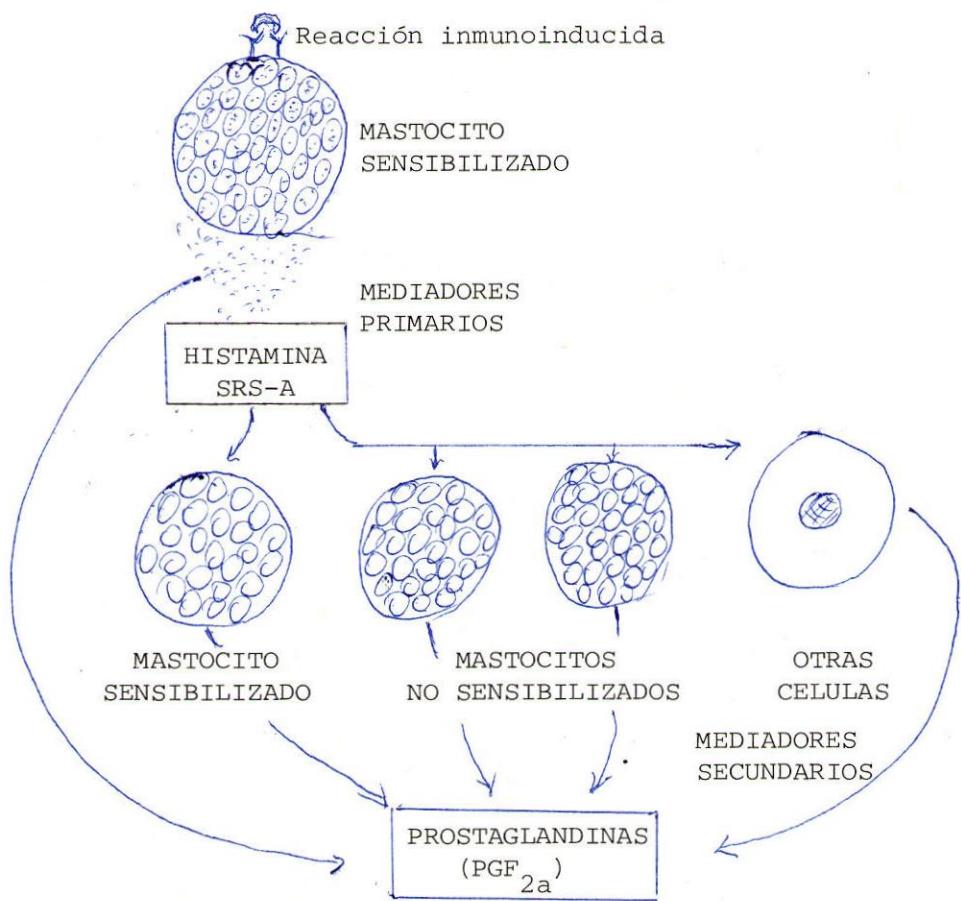


Fig-14

