



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR Y CLÍNICA  
LABORATORIO DE FARMACODINAMIA Y FITOFARMACOLOGÍA

# MEDIADORES CELULARES

POR

Miguel A. Morales S.

- 2003 -

## **MEDIADORES CELULARES**

### **HISTAMINA, RECEPTORES DE HISTAMINA, AGONISTAS Y ANTAGONISTAS**

La histamina presenta una amplia distribución en el reino animal. Así, se encuentra en venenos, en bacterias y en plantas. En la mayoría de los tejidos donde se encuentra el rango de concentración de histamina varía entre 1 y 100 µg/g de tejido.

La histamina se forma a partir del aminoácido histidina, por la acción de la enzima histidina descarboxilasa. Se encuentra principalmente en: las células cebadas o mastocitos; células de la epidermis; mucosa gástrica; neuronas del SNC; células de tejidos en regeneración; células de tejidos en proliferación rápida. Los mastocitos (presentes en el tejido conjuntivo) y los basófilos (células de la sangre) son células secretoras de histamina. Se pueden encontrar entre 500 y 1000 gránulos de histamina/célula. Los estímulos que llevan a la secreción de histamina pueden ser de tipo endógenos y exógenos e involucran diferentes mecanismos celulares.

Los mastocitos o células cebada, conjuntamente con la liberación de histamina, secretan heparina (anticoagulante), factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, proteasas neutras y glucosidasas. Hay también otras sustancias que se forman en el mastocito tras el estímulo: prostanoïdes y el factor activante plaquetario, PAF.

Como se recordará de los estudios de fisiopatología, cada uno de estos factores contribuyen a la broncoconstricción, hipotensión arterial, mayor permeabilidad capilar y a la formación de edema.

Además de los sistemas celulares ya mencionados, la histamina también se

halla en diversos grupos neuronales, particularmente en el hipotálamo, desde donde se proyectan terminaciones a la corteza cerebral y a otros territorios. Por su ubicación y acciones se considera a la histamina como un neurotransmisor y se sabe en la actualidad que existen tres tipos de receptores H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>. A nivel central se encuentran los H<sub>1</sub> que median la inhibición del apetito por la histamina y que intensifican el estado de vigilia. Los H<sub>2</sub> en el SNC son autorreceptores. Las neuronas que contienen histamina participan en la regulación de la ingestión de líquidos, temperatura corporal y secreción de la hormona antidiurética. También en el control de la presión arterial y percepción del dolor.

#### **Mecanismos de liberación**

La liberación de histamina puede ser citotóxica y por exocitosis. Puede ocurrir en procesos fisiológicos como por ej., en la liberación de jugo gástrico y también en procesos patológicos en los cuales es liberada en forma explosiva: reacciones inflamatorias y reacciones de hipersensibilidad inmediata. En la inflamación, la histamina actúa en conjunto con diversos prostanoïdes. En la respuesta pulmonar al estímulo antigénico se observan histamina, leucotrienos, factores quimiotácticos, PAF, prostaglandinas y bradicinina.

El calor, el frío, formas de radiación y los traumatismos son factores físicos que provocan liberación de histamina (así se originan la urticaria crónica, la urticaria solar y la urticaria pigmentosa). En la urticaria pigmentosa o mastocitosis hay lesiones cutáneas pigmentosas que son

pruriginosas si se rasca. La histamina liberada induce urticaria, prurito, cefalea y debilidad, hipotensión y úlcera péptica.

Entre los agentes químicos que inducen liberación de histamina se hallan:

- Agentes sensibilizantes: antígenos cuya actividad depende del receptor para IgE.
- Sustancias que lesionan tejidos: agentes citotóxicos.
- Enzimas proteolíticas: tripsina, fosfolipasa A2, etc.
- Compuestos polibásicos: anafilotoxinas, compuesto 48/80, polipéptidos, polimixina B, protamina, bradicinina.
- Compuestos oligobásicos: Fármacos diversos: curare, morfina, medios de contraste radioopacos, expansores plasmáticos
- Calcio, sustancias ionóforas de calcio. También se libera histamina por lesión celular no específica

Signos y síntomas son desencadenados o exacerbados por diversos estímulos, como la fricción de la piel con una toalla o la exposición a fármacos que liberan histamina de manera directa o a los cuales el paciente es alérgico.

Tras una inyección intravenosa de un agente liberador de histamina, los seres humanos tienen una sensación ardorosa y pruriginosa, mas intensa en la palma de las manos y en la cara, el cuero cabelludo y las orejas. Es seguida de la sensación de intenso calor. La piel se enrojece y el rubor se disemina rápidamente hacia el tronco. Disminuye la presión arterial, se acelera el latido cardíaco y la persona se queja de dolor de cabeza. Al cabo de minutos se normaliza la presión arterial y en la piel aparecen edema y grupos de

ronchas gigantes . Hay cólico, náusea, hipersecreción de ácido y broncoespasmo moderado.

### **Acciones mediadas por los receptores de histamina**

La histamina induce: vasodilatación, disminución de la resistencia periférica y de la presión arterial media.

La histamina provoca edema por extravasación líquida y de proteínas plasmáticas. En este caso la histamina ejerce una acción directa sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares.

### **RECEPTORES H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>**

Los H<sub>1</sub> se encuentran en la membrana de células musculares lisas de vasos, bronquios y tracto gastrointestinal, en el tejido de conducción del corazón, en algunas células secretoras y en terminaciones de nervios sensitivos.

Los H<sub>2</sub> se hallan principalmente en la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica, en células musculares lisas de los vasos, en células miocárdicas y del nodo sinusal, en diversos leucocitos y en los propios mastocitos y células basófilas, donde se comportan como autorreceptores. En el SNC hay de ambos tipos, además del tipo H<sub>3</sub>, que son autorreceptores presinápticos.

Tanto H<sub>1</sub> como H<sub>2</sub> están acoplados a proteína G. El receptor H<sub>1</sub> activa la fosfolipasa C la que conduce a un aumento del diacilglicerol que a su vez activa a la proteína quinasa C y también por aumento del IP3 que lleva al aumento del calcio intracelular, activación de la fosfolipasa A2 y la consiguiente formación de prostaciclina.

El receptor  $H_2$  está acoplado a Adenilil ciclasa y eleva los niveles de AMPc.

### Acciones cardiovasculares

En el hombre los grandes vasos son poco reactivos al efecto de la histamina. Predomina una acción vasodilatadora de los vasos más pequeños : arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares; esta acción es fundamentalmente de tipo  $H_1$  y parcialmente de tipo  $H_2$ . A consecuencia de esto, disminuyen la resistencia periférica y la presión arterial. La histamina provoca la extravasación de líquido y de proteínas plasmáticas, con formación de edema. Este efecto es consecuencia de dos acciones: el efecto sobre la presión capilar y por la acción directa de la histamina sobre las células endoteliales que consiste en el aumento de los espacios intercelulares, siendo este efecto mediado por receptores  $H_1$ .

La hipotensión produce taquicardia refleja, pero la histamina aumenta directamente la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción (efecto  $H_2$ ) y reduce la conducción AV (efecto  $H_1$ ).

La histamina puede producir **vasodilatación** en diversos territorios: vasos cerebrales, músculo esquelético, coronarias, mesentéricos, renales o **vasoconstricción**: hígado, bazo, o **mixtos** (pulmonares).

Los receptores  $H_1$  que se encuentran en el endotelio vascular, median una acción liberadora del factor de relajación endotelial, EDRF u óxido nítrico. Este factor induce la relajación del músculo liso vascular a través del bloqueo de los canales de calcio y mediante la activación de la enzima soluble guanilato ciclasa, que eleva los niveles

intracelulares de GMPc, promoviendo la recaptación de calcio por los organelos intracelulares (Ver anexo sobre EDRF).

### Acciones sobre el músculo liso no vascular

En el árbol bronquial se hallan receptores  $H_1$ , cuya estimulación provoca broncoconstricción, sin embargo, su participación en la patología broncoespástica es poco significativa. Esto explica el nulo o mínimo efecto que se observa con el uso de antihistamínicos  $H_1$ . No obstante, si la luz bronquial ya está estrechada por acción de otros factores broncoconstrictores, la variación que induce una estimulación  $H_1$  puede tener mayor repercusión. Esto explica que los enfermos asmáticos sean muy sensibles a la acción de la histamina.

La histamina aumenta la contracción de la fibra muscular lisa intestinal. En el útero y la vejiga de humanos, su acción es prácticamente nula.

### Acción de histamina sobre las glándulas

Las células parietales de la mucosa gástrica son muy sensibles a la acción de la histamina, respondiendo con un aumento de la secreción de pepsina y ácido clorhídrico. Esta acción es mediada por el subtipo  $H_2$  y depende de la capacidad de formar AMPc. Esta acción es independiente de la acción que induce el sistema parasimpático y la gastrina. No obstante el efecto de los tres sistemas es de tipo sinérgico porque el bloqueo específico de la acción de histamina con antagonistas  $H_2$  reduce notablemente la capacidad de los otros factores. También se sabe que a dosis altas, la histamina

puede estimular la secreción de la glándula suprarrenal.

### Terminaciones nerviosas sensitivas

A través de receptores  $H_1$  ubicados en terminaciones sensoriales, la histamina estimula intensamente provocando sensaciones de picor y de dolor. Es evidente este efecto en las picaduras de insectos y en las reacciones de urticaria.

### Respuesta sistémica

La histamina inyectada en la circulación general produce síntomas que varían de acuerdo a la dosis empleada. Entre los mas importantes síntomas están el enrojecimiento de la piel, la taquicardia, la cefalea pulsátil, la hipotensión.

La histamina liberada localmente, por ej. En una reacción inmunológica, produce síntomas que dependerán de la localización, entre los que destacan el edema, el prurito y la urticaria, o la broncoconstricción. No olvide que en estos casos, la histamina es uno de tantos factores liberados. Cuando la reacción inmunitaria es generalizada todos estos factores contribuirán a la sintomatología del shock anafiláctico.

## FÁRMACOS AGONISTAS HISTAMÍNICOS

H1: 2-metilhistamina, betahistina

H2: 4-metilhistamina, impromidina, betazol

H3: 2-alfa-metilhistamina

**Diagnóstico de aclorhidria.** Sólo se usan los de tipo H2 en la prueba de secreción gástrica, para valorar la capacidad de la mucosa para segregar jugo gástrico ácido.

Si no hay respuesta, se establece el diagnóstico.

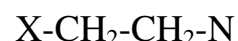
## ANTIISTAMÍNICOS

Se clasifican en:

Anti  $H_1$

1. Clásicos
2. Nuevos
3. Anti  $H_2$

También se clasifican los anti  $H_1$  por su estructura química. En su gran mayoría poseen la estructura química etilamino de la cadena lateral de la histamina, asociado a diversos radicales cíclicos:



X puede ser:

O, dando origen a las etanolaminas:

**Difenhidramina:** intensa sedación y actividad anticolinérgica, baja incidencia de problemas gastrointestinales. Anticinetósico.

N, originándose a las Etilendiaminas:

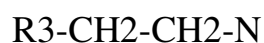
**Clemizol, Mepiramina:** Menor sedación, molestias gastrointestinales.

C: dando origen a las alquilaminas:

**Clorfeniramina, feniramina.** Menor sedación, efectos estimulantes centrales..

De una estructura común tipo

R1



R1

Se originan los grupos siguientes:

Piperazinas:

Clorciclizina, **Cetirizina:** Duración mas prolongada de la acción. Actividad

histaminopéxica, útil en el asma bronquial y las rinitis alérgicas.

Fenotiazinas:

**Prometazina:** Anti H1, anticolinérgica, antiserotoninérgica, antidopaminérgica; En personas sensibles, por sobredosis, o en asociación con otros fármacos depresores del SNC.: Depresión central, hipotensión, hipotermia, depresión respiratoria. Uso infantil (restringido): Insomnio, irritación, tos, jaquecas

Piperidinas:

**Terfenadina, Astemizol, Loratadina,** gran selectividad, sin acción colinérgica, escasa penetración al SNC. Escasa o nula acción sedante.

Varios:

**Cinarizina:** además con acción vasodilatadora

**Ciproheptadina; Pizotifeno:** buena actividad antiserotonina; empleados en el tratamiento de la migraña.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Todos se absorben bien por vía oral. Pero la biodisponibilidad suele ser inferior al 50% porque están sometidos a un elevado fenómeno de primer paso. Ejemplos:

	Tmax (hrs)	t1/2 (hrs)	Clearance	Vd (L/kg)
Astemizol	1-2	20	11ml/min/kg	250
Clorfeniramina	2-3	13-20	1.5	3-5

Uso habitual: Astemizol: 10-20 mg/día. Clorfeniramina: 4mg 3-4 veces al día

## Usos terapéuticos

1. Rinitis alérgica
2. Conjuntivitis alérgica
3. Rinorrea
4. Estornudo
5. Picor de ojos, nariz, garganta (No mejoran la congestión nasal)

En las rinitis catarrales y gripales, su pretendida eficacia es por su acción anticolinérgica que reduce la rinorrea.

En la urticaria aguda, actúan más sobre el picor y menos sobre el edema. No deben usarse en las urticarias físicas. Dermatitis atópicas y de contacto: Alivio del prurito

Angioedema: 1ero adrenalina inyectable; 2do Hidrocortisona, 3ero Antihistamínico i.m.

Reacciones anafilácticas graves: 1ero Adrenalina; 2do Cortisol

Si son menos graves , los antihistamínicos se usan para la urticaria, el edema y el picor.

Alivian los síntomas agudos de picaduras de insectos

Solos o asociados a corticoides sirven para prevenir las reacciones a inyecciones de medios de contraste, a fármacos diversos o a transfusiones sanguíneas.

## EFFECTOS ADVERSOS

### SNC

- Sedación (1era Generación solamente)
- Mareo, tinnitus, descoordinación
- Fatiga, visión borrosa
- Diplopía
- Euforia
- Nerviosismo
- Insomnio

### Sistema Gastro-Intestinal

- Anorexia
- Náusea
- Vómito
- Molestias epigástricas
- Estreñimiento
- Diarrea
- Aumento del apetito
- Efectos muscarínicos (1era Generación)
- Xerostomía
- Sequedad de vías respiratorias
- Tos, retención urinaria, disuria (no observadas en Terfenadina, loratadina y astemizol).

Ejemplos con Clorfeniramina, Difenhidramina, Astemizol: usos y RAM.

## EDRF, factor de relajación endotelial u óxido nítrico.

El endotelio vascular constituye un tejido especializado constituido por células escamosas de tipo epitelial que están en contacto directo con la sangre y cumple variadas funciones. Es una barrera selectiva a sustancias, permitiendo el paso selectivo de ellas y constituye además una barrera mecánica entre el músculo liso vascular, las hormonas y otras sustancias vasoactivas circulantes en la sangre. Tiene también una importante actividad metabólica y secretoria. El endotelio cumple un rol fundamental en la regulación local de la función vascular, participa en el transporte capilar, en la regulación de líquidos plasmáticos y en la mantención de la homeostásis. La modulación de la reactividad del músculo liso vascular por el endotelio se lleva a cabo por diversos mecanismos que se inician también por variados estímulos. Los factores vasorrelajantes que libera el endotelio son: el EDRF, el EDHF, la PGI<sub>2</sub> y los factores contráctiles son el EDCF y la endotelina. En 1980, Furchgott y Zawadski demostraron que las células endoteliales son necesarias para la mediación de la vasorrelajación inducida por acetilcolina. En las arterias, los principales moduladores del tono contráctil son el endotelio y el sistema nervioso autónomo. El endotelio juega de este modo un rol importante en el control local del tono vasomotor y es preferentemente de carácter inhibitorio, orientado esencialmente a controlar el flujo de calcio hacia el interior de la célula muscular lisa y a abrir los canales de potasio de ésta, provocando la relajación del músculo liso.

De los factores liberados por el endotelio, el más conocido es el EDRF u óxido

nítrico. Este factor es liberado por estímulos tales como el estiramiento del vaso sanguíneo (shear stress), algunas hormonas tales como catecolaminas y vasopresina, autacoides como histamina, bradisinina y neuropéptidos y por productos derivados de las plaquetas y por la trombina.

El EDRF o NO liberado por la célula endotelial activa la guanilato ciclasa soluble ubicada en el citoplasma de la célula muscular lisa, e induce la acumulación de GMP cíclico, desencadenando la vasorrelajación. Su vida media se estima en alrededor de 5 segundos.

Esta actividad endotelial cuya consecuencia es el control fino del tono vasomotor de los vasos y de la presión arterial, puede sufrir modificaciones como producto de ciertas patologías. El término disfunción endotelial se aplica a la pérdida parcial o total de la capacidad endotelial de inducir relajación. La hipertensión, la arterioesclerosis, la diabetes y el envejecimiento se asocian a la disminución de la liberación de EDRF por parte del endotelio. Mas aún, se piensa que la hipertensión, el stress y el hábito de fumar, aceleran el proceso de deterioro de esta función endotelial y que éste sería un paso determinante en el avance de la arterioesclerosis .