

## CININAS

Son unos péptidos liberados en procesos dolorosos. Pertenecen al grupo de polipéptidos de los mediadores celulares.

Éstos péptidos activos se forman a partir de los cininógenos, que son unas sustancias inactivas, que se van a activar gracias a unas proteínas, denominadas calicreínas

### Tipos de cininógenos

- De alto Pm → ubicados en plasma
- De bajo Pm

### Tipo de calicreínas

- Calicreína plasmática
- Calicreína tisular

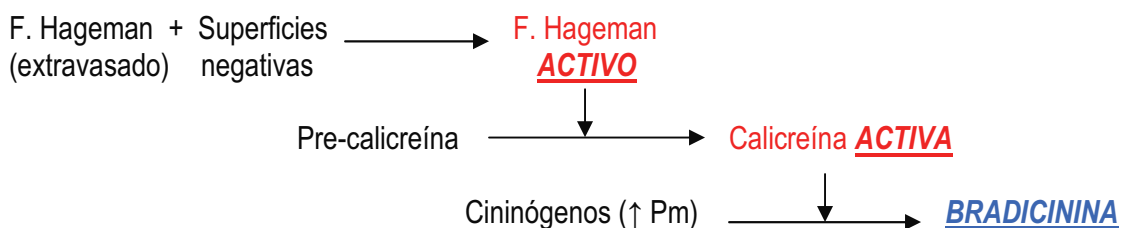
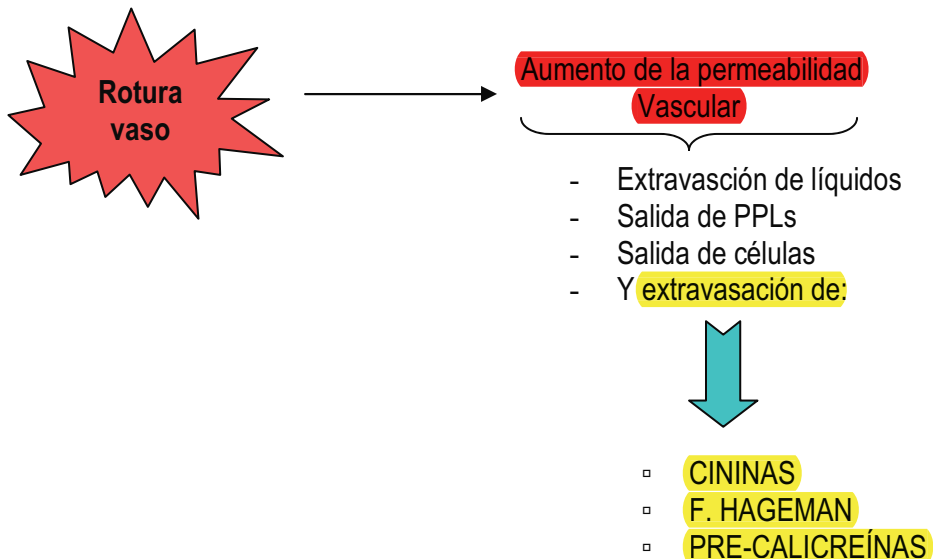
Las calicreínas existen en forma de precursores: *PRE-calicreínas*. La pre-calicreína plasmática se une al cininógeno de alto Pm y la pre-calicreína tisular es independiente.

### Mecanismo de activación



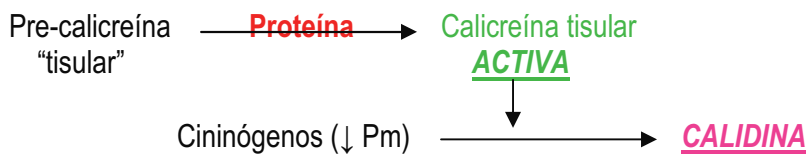
El “factor Hageman” necesita estar activado, a su vez, para poder actuar, y para ello, ha de ponerse en contacto con superficies cargadas negativamente, como son los cristales de urato, colágeno, polisacáridos bacterianos, etc.

### En vasos sanguíneos



La bradicinina es la cinina activa, que se libera en los vasos sanguíneos

*En tejidos*



La calidina es la cinina activa que se libera en tejidos

Estos péptidos activos se degradan por unas enzimas: **cinasas**, que son de tipo I y II. El factor Hageman es el factor XII de la coagulación sanguínea, por lo que relaciona todos los sistemas de mediadores plasmáticos con el sistema de coagulación, el sistema fibrinolítico y el sistema del complemento.

### Características de los receptores de Bradicinina (BC)

La bradicinina es una sustancia que se libera durante los procesos dolorosos y en lesiones vasculares. Una vez liberada actúa sobre dos tipos de receptores:

- **Receptores B1** → que no se encuentran ni en órganos, ni tejidos. Es un **receptor** que se induce en procesos inflamatorios por las citoquinas. Se localizan en los grandes **vasos sanguíneos**. Su activación produce **vasoconstricción**
- **Receptores B2** → están presentes en todo tipo de órganos y tejidos. Es un **receptor constitutivo**, y se activa por la propia bradicinina.

Efectos de la BC:

➤ *Efectos sobre los vasos*

- **Vasodilatación**, que conlleva un **aumento de la permeabilidad vascular** y puede producir **edema**
- **Estimula a la fosfolipasa-2 (PL<sub>2</sub>)** que forma **PGs**, que **potencian la vasodilatación**, mediante la liberación de forma indirecta de **"NO"**

➤ *Efectos sobre el corazón*

- No tiene un efecto directo sobre el miocardio, pero sí **como consecuencia de la vasodilatación**, que **junto con vasoconstricción** de los vasos **puede aumentar el retorno venoso** lo que desemboca en: **aumento de la frecuencia cardíaca y aumento de volumen/minuto**

- **Estimulación de las terminales nerviosas nociceptivas**
- **Broncoconstricción y contracción uterina**
- **Espasmógeno** (favorece las contracciones GI)

- Facilita las secreciones de líquidos. La BC es responsable del **aumento de la secreción nasal en las rinitis**
- Interviene en la regulación local de la función renal, facilitando el transporte de  $\text{Cl}^-$ , la **secreción de aldosterona**, etc.

Se han intentado buscar antagonistas de los receptores de BC, pero todavía no se han hallado; en cambio **se han encontrado inhibidores de la calicreína pancreática**, como la **APROTININA**, que está **implicada en la sensación de dolor y en aumento de las secreciones de líquidos en la pancreatitis**.

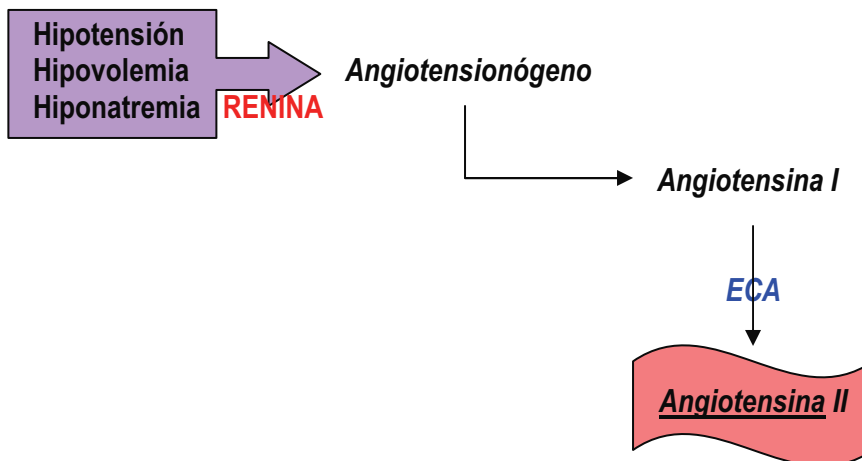
Este fármaco tiene también **efecto anticoagulantes y antifibrinolítico**.

## ANGIOTENSINA

Junto con la renina y aldosterona forman **el sistema renina-angiotensina**, que interviene en el balance hidroelectrolítico, en la homeostasis y **mantiene la presión arterial** en cada momento.

**En casos de hipotensión**, hipovolemia e hiponatremia, se pone en funcionamiento el aparato yuxtaglomerular del riñón y **se libera renina**, que actúa sobre una  $\alpha_2$ -globulina, que es **el angiotensinógeno**, y la transforma en **angiotensina I** y mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se convierte en **angiotensina II**, que es un **importante vasoconstrictor**, y que además **favorece la retención de  $\text{Na}^+$  y aumenta la secreción de aldosterona**.

### Esquema formación



**La ECA es** la misma enzima que utiliza el sistema de las cininas para degradar la BC y la calidina, es decir que es **una cininasa**.

Lo que **interesa en farmacia es encontrar fármacos inhibidores de la angiotensina II**, para el **tratamiento de la hipertensión**.

## Fármacos

- ❖ Fármacos que bloquean/inhiben la liberación de renina

Son los  **$\beta$ -bloqueantes**, que tienen efectos antihipertensivos (Ir a  **$\beta$ -bloqueantes**)

❖ Fármacos inhibidores de la ECA (IECAs)

**CAPTOPRIL** y derivados. Tienen un efecto adverso típico y es que **producen una tos seca**, que se produce ya que **al inhibir a la ECA/cininasas, se inhibe la degradación de BC, que tiene efectos broncoconstrictores**, responsables de la tos.

Estos fármacos producen una **hiperpotasemia**, debido a que la angiotensina II provoca retención de  $\text{Na}^+$ , lo que facilita la expulsión de  $\text{K}^+$ ; por tanto **al inhibir la ECA se aumentan los niveles de  $\text{K}^+$  y se disminuye la retención de  $\text{Na}^+$** . Es por ello por lo que estos fármacos están **contraindicados en tratamientos con diuréticos ahorradores de  $\text{K}^+$**

❖ Fármacos bloqueantes de la angiotensina II

La angiotensina II actúa sobre **receptores  $\text{AT}_1$**  y  $\text{AT}_2$ , pero sobre todo por los primeros.

- **Receptor  $\text{AT}_1$**   $\rightarrow$  **aumenta** los niveles de **AMPC**, lo que conlleva un **aumento de la aldosterona**, que favorece la **retención de  $\text{Na}^+$**  y con ello un **aumento de la volemia**.  
Este receptor también **puede actuar sobre la PLC, aumentando los niveles de  $\text{IP}_3$  y de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular**, lo que conlleva un **aumento de la actividad noradrenérgica (NA y adrenalina)** que produce un **aumento del tono vascular**.

La angiotensina II también tiene acciones vasculares, pues produce hipertrofia de las células:

- **hipertrofia de las células del ventrículo izquierdo**
- **aumento de la fibrosis del músculo liso vascular (implicado en la aparición de ateromas)**

Igualmente ejerce **efecto sobre el equilibrio de las PGs (vasodilatación)** y los tromboxanos (**TX; vasoconstricción**) alterándolo. Así se **aumentan las concentraciones de TX, potenciando la vasoconstricción y aumentando la agregación plaquetaria**.

Por tanto la angiotensina II interviene en: hipertensión, procesos aterogénicos (colesterol), hipertrofia ventricular izquierda y aparición de trombosis (aumento de la agregación plaquetaria)

Los fármacos **antagonistas de la angiotensina II**, como el **“LOSARTÁN”**, tienen **efectos antihipertensivos**, al potenciar la vasodilatación y:

- **inhiben la vasoconstricción**
- **disminuyen la liberación de aldosterona**

- disminuyen la reabsorción de Na<sup>+</sup> y H<sub>2</sub>O
- disminuyen la respuesta simpática
- favorecen la liberación de PGs
- disminuyen la hiperplasia e hipertrofia de los vasos del corazón

### **SUSTANCIA P**

Decapéptido que actúa a través de proteínas G. Se localiza en las neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal y en el tracto GI.

- ✚ En el tracto GI interviene en el esófago, estómago, intestino, etc. y coexiste con la serotonina e interviene en el aumento de motilidad GI, y en una mayor liberación de NA
- ✚ En el SNC es importante en la transmisión del impulso nociceptivo que penetra en el SNC a través de la médula, en las fibras T, y es responsable de los estímulos dolorosos.

Su liberación es estimulada por la liberación de otros mediadores, como citoquinas y serotonina.

Interviene en la estimulación de los linfocitos en procesos inflamatorios, y por ello es responsable del dolor en los mismos: artritis, migraña, etc. También produce broncoconstricción.

Broncoconstricción + inflamación = implicada en el asma

A nivel vascular tiene efectos semejantes a los de las cininas:

- Vasodilatación (menos intensa)
- Disminuye la permeabilidad capilar → formación de edema
- Rinitis

Son eficaces en la medida en que interviene el mediador en el proceso.

Hoy en día no se han encontrado fármacos que inhiban la liberación de sustancia P, pero se están buscando por sus propiedades analgésicas.

### **Neurocininas (NC)**

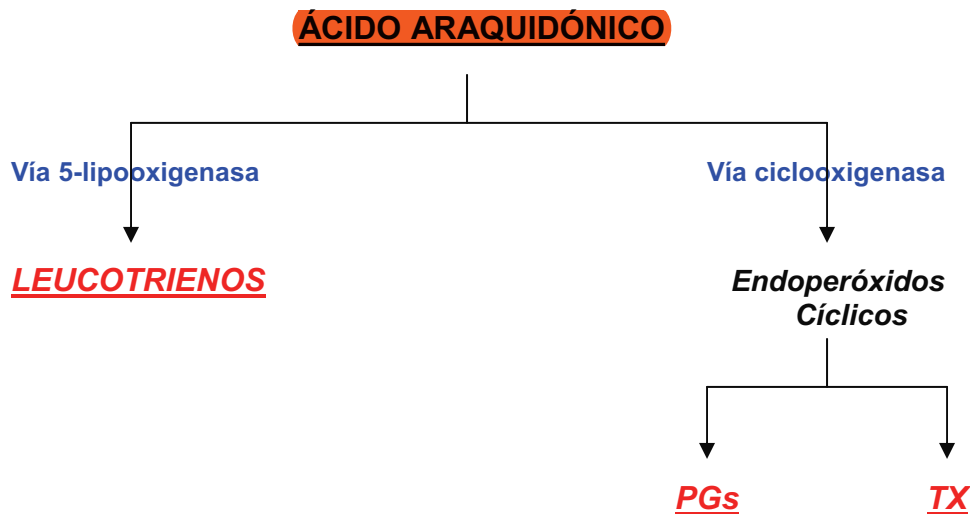
Son semejantes a la sustancia P. Y son de dos tipos: NC-A y NC-B, y junto con la sustancia P conforman el grupo de las *taquicininas*, que tienen efectos semejantes a los de las cininas, pero que a nivel vascular ejercen una menor vasodilatación, aunque más rápida.

## **EICOSANOIDES**

Mediadores lipídicos que no se encuentran preformados, ni se almacenan en vesículas, sino que **se sintetizan en el momento** justo **de su actuación**. Tienen 20 átomos de carbono y dobles enlaces en la cadena. **Son derivados del ácido araquidónico**.

Se forman ante distintos **estímulos** (liberación de mediadores, inflamación, lesión vascular, etc.), que activan a la **PL<sub>2</sub>**, que a su vez **actúa sobre los fosfolípidos de la membrana** y forman: **ácido araquidónico** y el **factor de agregación plaquetaria (PAF)**.

Una vez formado el ácido araquidónico, se pueden formar los distintos tipos de eicosanoides dependiendo de la vía que se active:



Hay diferentes tipos de PGs, la primera que se aisló fue la PGE, y después la PGF, con el tiempo se fueron descubriendo otras, a las que se les dio una letra dependiendo de la función que desempeñaran mayoritariamente. Todas las PGs llevan un subíndice que indica el número de dobles enlaces que tiene la molécula en su cadena carbonada. Ej: PGE<sub>2</sub>.

Normalmente este subíndice es un 2, aunque hay algunas excepciones, pues tienen un solo doble enlace (PEG<sub>1</sub>). También hay algunas PGs que en el C<sub>9</sub> tienen un grupo -OH, que puede tener orientación  $\alpha$  o  $\beta$ . Ej: PGF<sub>2</sub> -  $\alpha$

Hay dos tipos de ciclooxygenasa (COX):

- **COX - I** → **constitutiva** y presente en todos los órganos salvo en GR. Induce a las PGs vasculares y a las del tracto GI
- **COX - II** → sólo es **inducible** por citoquinas e interviene **en procesos inflamatorios**. Es responsable de las PGs inflamatorias.

### **PGs**

Las PGs actúan sobre diferentes receptores y hay uno para cada PG, ubicados en diferentes localizaciones orgánicas. Según se unan a un receptor u otro tendrán una acción diferente.

Acciones de las PGs

- PGI<sub>2</sub> ó Prostaciclina

Es muy abundante en *vasos sanguíneos*, donde produce vasodilatación  
En *plaquetas* inhibe la agregación plaquetaria  
En *bronquios* induce broncodilatación  
En *riñones* inhibe la liberación de ADH, y facilita la liberación de Na<sup>+</sup> (efecto natriurético)  
En el *tracto GI* tiene un efecto citoprotector de la mucosa gástrica

- TX-A<sub>2</sub>

En *vasos sanguíneos* produce vasoconstricción  
Muy abundante en *plaquetas* donde tiene un efecto pro-agregante plaquetario

- PGE<sub>2</sub>

En *vasos* produce vasodilatación  
En *bronquios* induce broncodilatación  
En *riñón* inhibe la liberación de ADH y tiene efecto natriurético  
Es la principal en el *tracto GI* pues disminuye la secreción ácida y aumenta la de moco (efecto citoprotector)  
En *útero* favorece la maduración del cuello uterino y favorece sus contracciones en el parto.  
Es un mediador de la fiebre, liberado en el hipotálamo

- PGF<sub>2</sub>-α

En *bronquios* induce broncoconstricción  
Junto con la PGE<sub>2</sub> interviene en el *útero* inhibiendo la liberación de progesterona y está implicada en la lisis del cuerpo lúteo (contracciones durante el embarazo = responsable del aborto espontáneo)

- PGD<sub>2</sub>

En los *vasos* ejerce un efecto vasodilatador  
En *plaquetas* inhibe la agregación plaquetaria.  
Tiene efectos semejantes a la PGI<sub>2</sub>, pero menos importantes

Intervención de las PGs en funciones orgánicas

❖ **En el SNC**

- control de la microcirculación cerebral
- en cierto modo responsables de la aparición del dolor en la migraña
- interviene en la temperatura corporal, pues en el centro termorregulador del hipotálamo hay unos niveles de PGE<sub>2</sub>, que mantienen la temperatura normal. Cuando varían los estímulos se dispara y aparece hipotermia. Los

fármacos hipodérmicos son los que inhiben a la COX y disminuyen los niveles de PGE<sub>2</sub>

❖ **En el tracto GI**

- PGE<sub>2</sub> + PGI<sub>2</sub> = citoprotectores de la mucosa gástrica
- los fármacos que inhiben a la COX (analgésicos, antiinflamatorios, etc.) producen irritación de la mucosa gástrica al inhibir el mecanismo citoprotector

❖ **En el sistema cardiovascular**

- hipertensión, aparece cuando se altera el equilibrio de PGs y TX, por disminución del nivel de las primeras; por lo tanto se aumenta los niveles de TX que producen hipertensión arterial
- implicadas en enfermedades tromboembólicas. En las lesiones vasculares inhiben a la enzima que forma la PGI<sub>2</sub>, por lo que se aumentan los niveles de TX, que favorece la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, facilitando la formación del trombo.

❖ **En el sistema respiratorio**

- hay un equilibrio entre la PGE<sub>2</sub>-PGF<sub>2</sub>-α y el TX-A. Las PGs propiamente dichas son llevadas a cabo vasodilatación; en cambio el TX-A produce vasoconstricción. Un desequilibrio entre estos mediadores, provoca asma y problemas inflamatorios

❖ **En el sistema inmunitario**

- PGE<sub>1</sub> interviene en las reacciones Ag-Ac

❖ **En la inflamación y el dolor**

- PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub> actúan como mediadores en procesos dolorosos e inflamatorios.
- PGI<sub>2</sub> produce vasodilatación, que conlleva un aumento de la permeabilidad vascular, responsable de la aparición de edema, que por presión de las terminales nerviosas de la zona inflamada, desencadena dolor.

❖ **En el sistema reproductor**

- la PGE<sub>1</sub> intervienen en las alteraciones hormonales del ciclo ovárico (dismenorrea y síndrome premenstrual)
- PGF<sub>2</sub>- α y la oxitocina intervienen en el embarazo, en la maduración del cuello, y en las contracciones desencadenantes del parto. También en el aborto y en la preclampsia (aumento de la presión arterial – disminución del flujo uterino placentario, al aumentar el TX-A)



Por tanto a la vista de todas las acciones de este tipo de mediadores, podemos decir que la función principal que llevan a cabo es la VASODILATACIÓN, aunque algunas también produzcan vasoconstricción.

### Análogos de las PGs

Las PGs ó atracoides son sustancias que se sintetizan en el instante que van a ejercer su acción, por lo tanto tienen una baja semivida, y es por ello por lo que se buscan análogos con indicaciones terapéuticas.

Así se han clasificado dichos análogos teniendo en cuenta el lugar donde desempeñan su acción mayoritaria:

- *Acción en el sistema cardiovascular*

El **ALPROSTADILO**, análogo de la  $PGE_1$ , administrado por vía IV se utiliza en la malformación congénita, para el ductus arterioso permeable (comunicación entre la aorta y la arteria pulmonar, para evitar que la sangre pase en a los pulmones en el periodo fetal). Este fármaco mantiene permeable el ductus hasta que sea necesario.

También se ha administrado en los senos cavernosos del pene, para el tratamiento de la impotencia. Sin embargo presenta un efecto adverso importante, el priapismo (erección mantenida en el tiempo = 6 h)

Otro análogo, en este caso de la  $PGE_2$ , es el **EPOPROSTENOL**, que actúa como antiagregante plaquetario en circulación extracorpórea, para evitar procesos de coagulación en estos vasos. También se puede utilizar en la hipertensión pulmonar, pero en menor medida

- *Acción en el tracto GI*

El **MISOPROSTOL**, análogo de la  $PGE_2$ , previene la úlcera gástrica, al potenciar la acción citoprotectora. Tiene un efecto adverso y es que produce diarrea

- *Acción ginecológica y obstétrica*

La **DINOPROSTONA**, también análogo de la  $PGE_2$ , administrada en la vagina actúa como inductor del parto, al potenciar las contracciones uterinas. Administrada por vía extramniótica es un abortivo

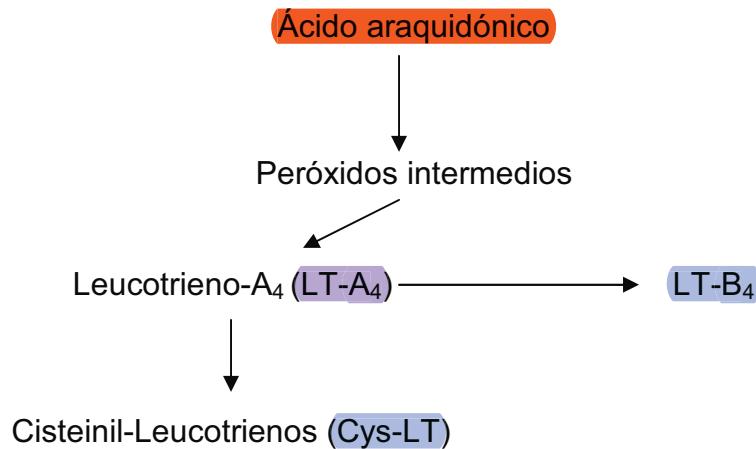
Y el **CARBOPOST**, igualmente análogo de la  $PGE_2$ , está indicada en la hemorragia postparto, aunque es poco utilizada por la existencia de oxitócicos más eficaces.

- *Acción oftalmológica*

El **LATANOPROST**, análogo de la  $PGF_2-\alpha$ , es útil en el tratamiento del glaucoma, al disminuir la presión intraocular

## Leucotrienos

Se forman a partir del ácido araquidónico, mediante la vía de la 5-lipooxigenasa:

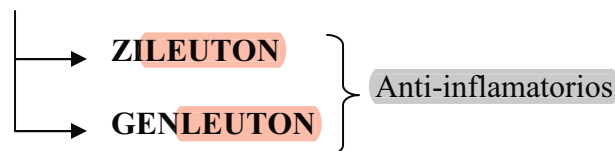


El **LT-B<sub>4</sub>** está **en neutrófilos**, facilitando la migración leucocitaria al foco inflamatorio, es por tanto un **agente quimiotáctico** → **papel en la inflamación**

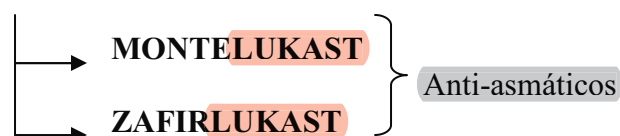
Los **Cys-LT** están **en los eosinófilos y mastocitos**, e **intervienen en la hipersensibilidad tardía del asma**, y son responsables del **enlentecimiento del transporte mucociliar** → **papel principal en el asma**. Son **vasodilatadores**, excepto en los vasos coronarios, donde ejercen **vasoconstricción**.

## Fármacos

- Inhibidores de la PLA<sub>2</sub>, lo que produce una erosión de la mucosa gástrica, al disminuir la síntesis de PGs
- **Inhibidores de la 5-lipooxigenasa**



- **Antagonistas de los Cys-LT**



## **PAF**

La activación de la PLA<sub>2</sub>, hace que actúe sobre los fosfolípidos de la membrana, que forman hidrocortina, quien finalmente se transforma en el PAF.

Es un lípido liberado ante diferentes estímulos: citoquinas, otros mediadores, por acción de plaquetas, por estímulo del colágeno, etc.

Se localiza en muchas zonas orgánicas: leucocitos, basófilos, eosinófilos, mastocitos, McFs, en el endotelio vascular, en el SNC y, claro, en plaquetas.

### Acciones

- Agregación plaquetaria
- Facilita la liberación de los productos contenidos en las plaquetas, como la serotonina
- Produce la migración leucocitaria hacia el foco inflamatorio = agente quimiotáctico
- Vasodilatación, al disminuir la resistencia vascular periférica (en todos los territorios salvo en vasos coronarios, pulmonares y renales, donde ejerce vasoconstricción)
- Aumenta la permeabilidad capilar, favoreciendo la extravasación de líquidos (6 – 7 veces más potente que la histamina)
- Broncoconstricción (interviene en la hipersensibilidad tardía del asma)
- Medidor ulcerogénico
- Estimula las contracciones GIs
- Interviene en la ovulación y en las contracciones del parto
- No se conoce su funcionamiento en el SNC

Hay compuestos naturales con propiedades antagonistas del PAF: (uso en investigación)

- Terpenos del Gingko biloba
- Linano = **KADSURENONA**

Se están buscando **antiasmáticos**, **antiagregantes** y como **inmunomoduladores en transplantes** para evitar rechazo.

### **“NO”**

Se forma a partir del aminoácido L-arginina:



Hay diferentes tipos de oxido nítrico sintasa (NOS):

- eNOS → NOS endotelil
- nNOS → NOS neuronal
- iNOS → NOS inducible

### Acciones del “NO”

- **Vasodilatación** → facilita la extravasación
- **Aumenta la permeabilidad**
- **Favorece la liberación de otros mediadores**
- **Inhibe la agregación plaquetaria**