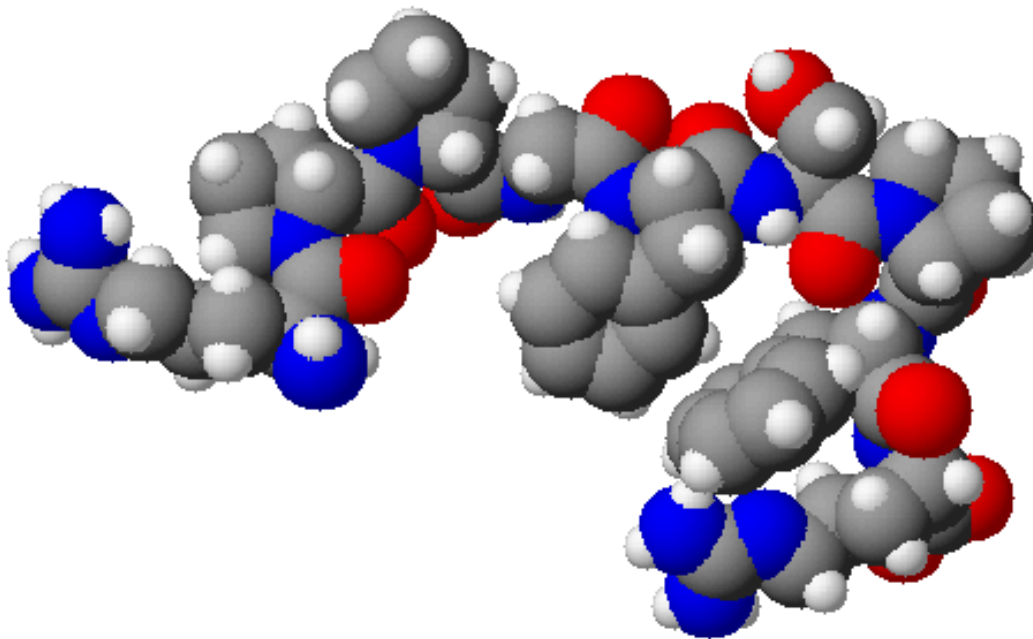


# Cininas

---

- Receptores
- Funciones
- Aplicaciones terapéuticas



**Francisco Javier Sanmartín Pensado**  
**Alejandro Rodríguez Sánchez**  
**M<sup>a</sup> Milagros Rodríguez Pereiro**  
**Henar Romero Rey**  
**Joana Margarida Santos Albuquerque**  
(3<sup>o</sup> Medicina Grupo II)



Un estudio reciente (AbdAlla y cols. 2001) ha demostrado que existen complejos diméricos funcionales entre receptores de angiotensina (AT1) y bradicinina (B2) en las plaquetas humanas, más sensibles a la angiotensina que a los receptores AT1 puros. En gestantes hipertensas (toxemia preeclámpsica), el número de estos dímeros aumenta debido a una mayor expresión de receptores B2, lo que produce (paradójicamente) un incremento de la sensibilidad al efecto vasoconstrictor de la angiotensina. Este es el primer ejemplo conocido de la influencia de la dimerización en enfermedades humanas.

### *Las Cininas*

---

El sistema calicreína-cinina o sencillamente sistema cinina es un sistema poco definido de proteínas sanguíneas de importancia en las inflamaciones, el control de la presión sanguínea, la coagulación y el dolor. Sus importantes mediadores, la bradiquinina y la calidina son vasodilatadores y actúan sobre muchos tipos de células.

\* **Bradiquinina (BQ)**, que actúa en el receptor B2 y levemente en el B1, se produce cuando la calicreína la libera desde el CEPM. Se trata de un nonapéptido con la secuencia de aminoácido Arg-Pro-Pro-Gli-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg.

\* **La Calidina (CD)** es liberada desde el CEPR por la calicreína tisular. Se trata de un decapeptido.

### *Fenómenos vasculares*

---

Los fenómenos vasculares consisten en una dilatación inicial de las arteriolas pequeñas, que origina un aumento del flujo sanguíneo, seguida de una ralentización y posteriormente, de éxtasis sanguíneo y aumento de la permeabilidad de las vénulas postcapilares, con exudación de líquido. La vasodilatación se lleva a cabo por diversos mediadores (histamina, PG, etc.) producidos por la interacción de los microorganismos con el tejido. Algunos de estos mediadores también son responsables de la fase inicial de incremento de la permeabilidad vascular.

El exudado líquido contiene diversos mediadores, que influyen en las células de los alrededores y en los propios vasos sanguíneos. Entre ellos se incluyen los componentes de las cascadas enzimáticas proteolíticas: el sistema del complemento, el sistema de la coagulación, el sistema fibrinolítico y el sistema de las cininas. Los componentes de estas cascadas son proteasas que son inactivas en su forma nativa; se activan por escisión proteolítica, de manera que cada componente activado activa al siguiente.

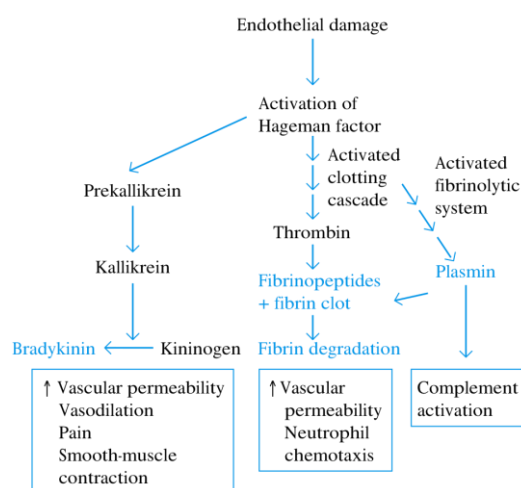
El exudado es transportado por los linfocitos a los ganglios linfáticos locales o al tejido linfoide, donde los productos del microorganismo invasor pueden iniciar una respuesta inmunitaria.

## Inflamación

El daño tisular causado por una herida o por un microorganismo patógeno invadiendo el organismo induce un complejo secuencia de eventos colectivamente conocidos como respuesta inflamatoria. El daño tisular activa las cininas, que causan vasodilatación y permeabilidad incrementada. Minutos después del daño tisular hay un incremento del diámetro vascular resultando en un aumento del volumen sanguíneo. Este incremento de volumen causa el rubor al entrar en el tejido. También se aumenta la permeabilidad vascular produciéndose edema (salida de líquido, células y proteínas del plasma). Cuando se exuda el plasma los sistemas de las cininas, coagulación y fibrinólisis se activan. La bradicinina también estimula receptores del dolor en la piel. Este es un efecto protector para que el individuo proteja el área dañada.

Los enzimas de coagulación activan una cascada que resulta en el depósito de factores insolubles de fibrina, que forma en su mayor parte un tapón para prevenir al resto del cuerpo de la infección.

Una vez que la inflamación se resuelve, se limpia la zona de células fagocíticas, el tejido se repara y se regenera. Los fibroblastos forman la cicatriz.



**FIGURE 15-10** Tissue damage induces formation of plasma enzyme mediators by the kinin system, the clotting system, and the fibrinolytic system. These mediators cause vascular changes, among the earliest signs of inflammation, and various other effects. Plasmin not only degrades fibrin clots but also activates the classical complement pathway.

## Bradicinina

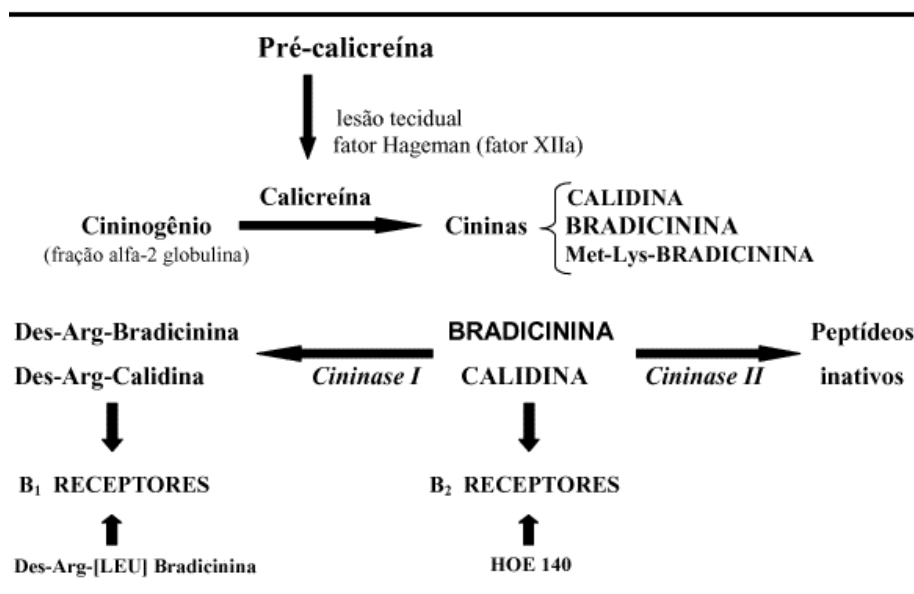
### Fuente y formación de la bradicinina

La precalicreína está presente en el plasma como un precursor de la enzima proteolítica calicreína. El sustrato es el cininógeno, una alfa-globulina plasmática. Existen 2 formas de cininógeno en el plasma:

- ❖ cininógeno de alto peso molecular (CEPM)
- ❖ cininógeno de bajo peso molecular (CEPR)

La precalicreína se puede convertir en la enzima activa (serina proteasa) de distintas formas. Uno de los activadores fisiológicos, en concreto en el contexto de la inflamación, es el factor Hageman (XII). El factor Hageman se encuentra normalmente en forma inactiva en el plasma y se activa por el contacto con superficies que presentan cargas negativas, como el colágeno, las membranas basales, los LPS bacterianos, los cristales de uratos, etc. como resultado del aumento de la permeabilidad vascular que acontece en la inflamación, el factor Hageman, la precalicreína y los cininógenos salen de los vasos con el plasma. El contacto con las superficies cargadas negativamente favorece la interacción de la precalicreína y el factor Hageman, lo que conduce a la generación de cinina, separándose la bradisinina de las moléculas de cininógeno de alto peso molecular por acción de la enzima, que actúa en 2 puntos para liberar el nonapéptido. La calicreína también puede activar al sistema del complemento y convertir el plasminógeno en plasmina.

Además de la calicreína descrita, existen otras calicreínas generadoras de cininas en el páncreas, glándulas salivares, el colon y la piel. Las calicreínas tisulares actúan sobre los cininógenos tanto de alto como de bajo peso molecular y generan fundamentalmente lisil-bradisinina (o calidina), un péptido con acciones similares a las de bradisinina.



**Figura 1.** Esquema ilustrativo do sistema calicreína-cininas, englobando a síntese das cininas a partir da fração  $\alpha_2$ -globulina (cininogênios), a degradação pelas cininasas I e II, e os receptores B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub> apresentando agonistas e antagonistas distintos.

### Inactivación de la bradicinina

Las principales enzimas que inactivan la bradicinina y las cininas relacionadas son las denominadas cininasas I y II (la vida media de las cininas es de alrededor de 15 seg). Una de éstas, la cininasa II, es la misma que la enzima conversora de la angiotensina.

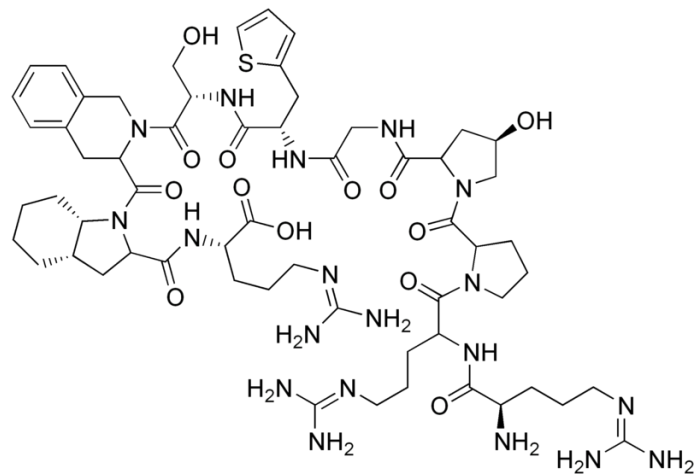
La **cininasa II** es una peptidil dipeptidasa que separa los 2 residuos de aminoácidos C terminales de la cinina, dejándola inactiva, es la llamada enzima de conversión de la angiotensina (**ECA**). La enzima esta unida a la superficie luminal de las células endoteliales y se encuentra principalmente en el pulmón. También escinde los 2 residuos C terminales del péptido inactivo angiotensina I, convirtiéndolo en el péptido activo vasoconstrictor angiotensina II. **Por tanto, el enzima inactiva un vasodilatador y activa un vasoconstrictor.**

Las cininas son inactivadas por diversas cininasas menos específicas; una de estas, una carboxipeptidasa existente en el suero elimina la arginina C terminal de la bradicinina, generando des-Arg9-bradicinina, que es un agonista de una de las 2 clases principales de receptores de bradicinina.

### Receptores de bradicinina

Existen 2 tipos de receptores de bradicinina: B1 y B2, que median efectos muy similares, ambos receptores acoplados a proteínas G.

- ❖ Los **receptores B1** están ausentes en la mayoría de los tejidos normales, pero son enormemente inducibles en pocas horas en condiciones de inflamación y lesión tisular: las citoquinas como IL-1 son las principales responsables de esta inducción. Los receptores B1, responden al metabolito de bradicinina y se bloquean de forma selectiva por diversos péptidos antagonistas. Es probable que los receptores B1 desempeñen una función importante en la inflamación y la hiperalgesia.
- ❖ Los **receptores B2** están presentes de forma constitutiva en la mayoría de las células y tejidos normales y son activados por bradicinina y calidina, pero no por el metabolito de bradicinina (des-Arg9-bradicinina). El receptor B2 se acopla a proteínas G y activa a las fosfolipasas A2 y C. La activación de la fosfolipasa C inducida por cinina hace que aumente IP3 (y con ello el calcio citosólico) y el diacilglicol (y con ello la actividad de proteincinasa C). Se ha demostrado que la bradicinina activa a la proteincinasa C dependiente de calcio y a la que no depende de este ion, así como a las isoformas atípicas (Tippmer y col., 1994). La estimulación de la fosfolipasa A2 libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana (Schrör, 1992). El ácido araquidónico liberado puede ser metabolizado a la forma de mediadores inflamatorios potentes. Se han desarrollado **antagonistas** peptídicos y no peptídicos, siendo el más conocido **icatibant**.



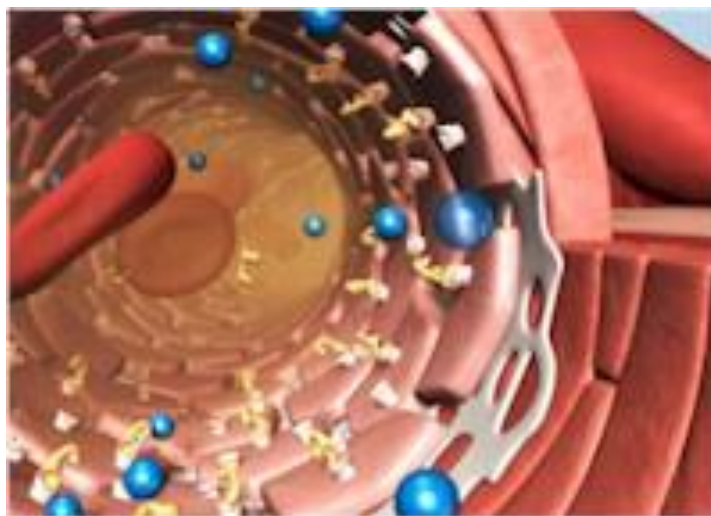
(Icatibant)

### Angioedema Hereditario: gran diana terapéutica

En el transcurso de un episodio de AEH aumenta notablemente la concentración local de bradicinina, lo cual produce una activación intensa del receptor B2 endotelial.

La consecuencia de la activación de múltiples receptores es que las uniones habitualmente muy estrechas entre las células endoteliales se vuelven más laxas, lo que permite la salida del contenido plasmático de los vasos sanguíneos hacia el tejido circundante. Con ello, se neutraliza la importante función de barrera de la estructura de las células endoteliales y se inicia un episodio de tumefacción o hinchazón.

Icatibant es un decapeptido sintético que se une selectivamente al receptor B2. Interviene específicamente en la cascada de formación del edema en este punto crucial con el fin de bloquear la tumefacción aguda y prevenir las posteriores hinchazones.



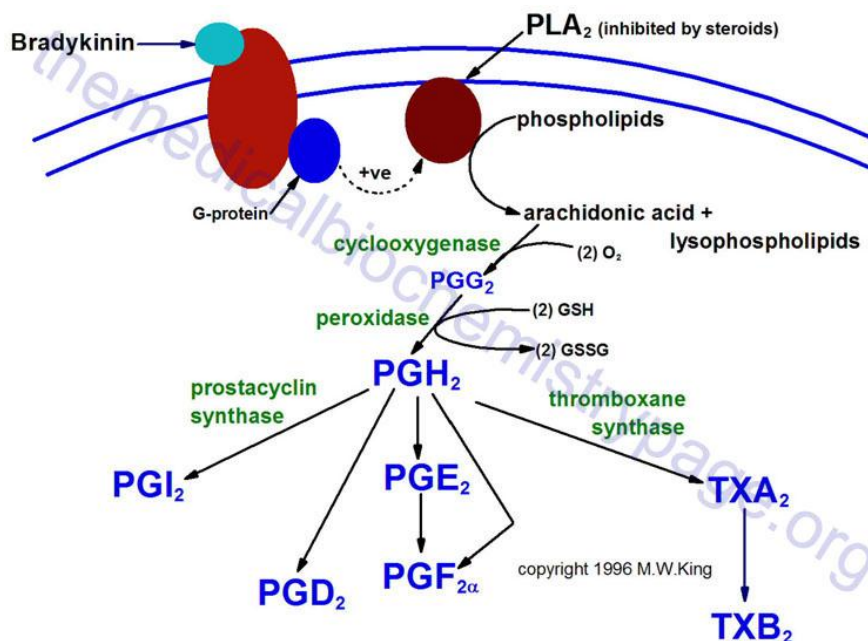
## Acciones y función de la bradicinina en la inflamación

La bradicinina produce vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular. Su acción vasodilatadora se debe en parte a la generación de PGI<sub>2</sub> y a la liberación de NO. Es una potente sustancia que provoca dolor, un efecto que se ve potenciado por las PG.

La bradicinina es espasmógena para diversos tipos de músculo liso, incluido el del intestino y el útero; en algunas especies también se contrae el músculo bronquial. La contracción es lenta y mantenida en comparación con la producida por la histamina.

La función fisiopatológica de bradicinina todavía sigue siendo objeto de conjeturas. La liberación de bradicinina por la calicreína tisular puede ser importante para controlar el flujo sanguíneo a determinadas glándulas exocrinas y por consiguiente, influye en la secreción de las mismas. Se sabe que estimula el transporte iónico y la secreción líquida en diversos epitelios, como el digestivo, las vías respiratorias, y la vesícula biliar, un exceso de síntesis de bradicinina probablemente es un factor que produce diarrea en muchas enfermedades gastrointestinales y que estimula la secreción nasofaríngea en la rinitis alérgica. También tiene una función en la pancreatitis.

A partir de observaciones experimentales, la bradicinina es capaz de ocasionar la mayoría de los fenómenos que se observan en la reacción inflamatoria. Pero **su papel en la inflamación y la alergia no está todavía claramente definido, en parte debido a que sus efectos forman parte con frecuencia de una cascada compleja de acontecimientos que incluyen otros mediadores.**



### Acciones farmacológicas:

- Vasodilatación (dependiente del endotelio, causada por la generación de la fosfolipasa A2, liberándose por tanto PGI<sub>2</sub>).



- Aumento de la permeabilidad vascular
- Estimulación de las terminaciones nerviosas dolorosas.
- Estimulación del transporte iónico epitelial y de la secreción de líquido en las vías respiratorias y el aparato digestivo
- Contracción del musculo liso intestinal y uterino.

## *Usos y aplicaciones*

### *Acción de la bradicinina en la hipersensibilidad de tipo I*

---

Las manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad tipo I se deben a los efectos de los mediadores liberados por mastocitos y basófilos. Estos mediadores, farmacológicamente son agentes activos que ejercen su función en tejido locales así como en poblaciones de efectores secundarios (eosinófilos, neutrófilos, células T, monocitos y plaquetas). Los mediadores funcionan como un sistema amplificador del mecanismo efector. La acción adversa no se debe a la interacción con elementos patógenos, si no a antígenos no infecciosos.

Los mediadores pueden ser clasificados en primarios (antes de la degranulación de los mastocitos y basófilos) y secundarios (después de la degranulación).

- ❖ Los primarios más importantes son la histamina, proteasas, factor quimiotáctico de eosinófilos y heparina.
- ❖ Los secundarios son factor activador de las plaquetas leucotrienos, PG, bradicininas y citocinas.

### *Bradicinina en el asma*

---

Se piensa que la reacción asmática que aparece en el tipo alérgico de asma se produce de la siguiente manera: la persona alérgica típica tiene tendencia a formar cantidades anormalmente grandes de anticuerpo IgE, y esos anticuerpos producen reacciones alérgicas cuando interaccionan con los antígenos específicos que han hecho que se desarrolle en primer lugar. En el asma estos anticuerpos están unidos principalmente a los mastocitos que están presentes en el intersticio pulmonar, asociados íntimamente a los bronquiólos y bronquios pequeños. Cuando reaccionan se liberan sustancias como la histamina, leucotrienos, factor quimiotáctico de eosinófilos y bradicinina. La combinación de todos produce edema localizado en las paredes de los bronquiolos pequeños, así como secreción de moco espeso hacia las luces de los mismos y espasmo del musculo liso bronquiolar. Esto aumenta la resistencia de las vías aéreas.

---

### ***Bradicinina en diabetes***

---

Existen datos experimentales que señalan la sobreexpresión de B1 como un factor determinante en la DM inducida por estreptozotocina en roedores. El tratamiento con Leu8 des Arg9 bradicinina, un antagonista selectivo de los receptores B1 previene la insulinitis y el desarrollo de diabetes. También se ha descrito que las cininas ejercen un efecto protector en estos modelos experimentales, ya que los inhibidores de cininas incrementan la sensibilidad de la insulina.

### ***Bradicinina en el dolor***

---

El dolor puede estimularse por múltiples tipos de estímulos. En conjunto se dividen en mecánicos, térmicos y químicos. Algunos de los productos que estimulan el dolor de tipo químico son la bradicinina, serotonina, acetilcolina y enzimas proteolíticas. Las prostaglandinas y la sustancia P favorecen la sensibilización al dolor. Muchos investigadores han propuesto que esta sustancia, la bradicinina, podría ser la de mayor responsable en el dolor generado después de un daño tisular.

### ***Cardioprotector***

---

Frente a trastornos de repercusión coroidea; e impide lo crecimiento y proliferación de musculatura lisa vascular. Parte de los efectos IECA son mediados por este tipo de acciones.

### ***Infertilidad***

---

Estimula la motilidad de los espermatozoides.

### ***Penetración a través de BHE***

---

Provoca una gran vasodilatación por lo que permite incluso el acceso a través de la BHE.

### ***Inhibidores de calicreína***

---

Usados en pancreatitis aguda asociada a hipotensión: hay una producción muy grande de cininas, a través de cininógeno catalizado por calicreína. Así que hay que inhibir calicreína para producir cininas. También se usa cuando hay edemas cerebrales.

## Manipulación farmacológica

### 1.- Inhibición de la actividad de la calicreína

La aprotinina es un péptido de 58 aminoácidos obtenido de la parótida y el pulmón bovinos, inhibidor competitivo de varias proteasas (calicreína (inhibidor inespecífico), tripsina, plasmina y algunos factores de la coagulación).

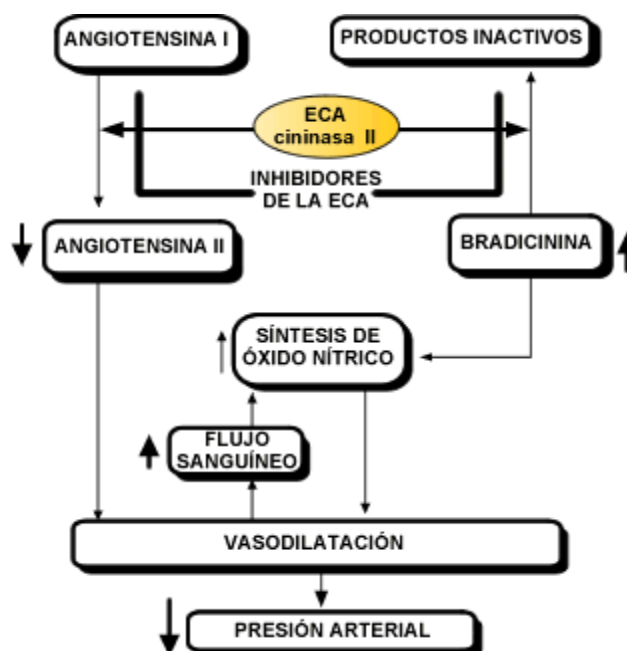
Inactiva por vía oral, su semivida por vía parenteral es corta (unos 150 min).

Se ha utilizado en el tratamiento de la pancreatitis aguda, el síndrome carcinoide, en hemorragias por fibrinólisis patológica y en ciertos tipos de shock, pero su eficacia clínica no está totalmente establecida. Parece eficaz, sin embargo, para evitar la pérdida de sangre que normalmente ocurre en cirugía cardíaca que requiere bypass cardiopulmonar. Se investigan nuevos péptidos con analogía estructural a la zona del sustrato (cininógeno) que sufre la acción catalítica de la calicreína.

### 2. Antagonistas de los receptores de las cininas

Se dispone de péptidos antagonistas selectivos de los receptores B2. El mejor estudiado es el icatibant (Hoe 140) que tiene aplicaciones potenciales en alergopatías, síndrome carcinoide y pancreatitis aguda. También se han desarrollado antagonistas no peptídicos del receptor B2. Los antagonistas selectivos de B1 (des-Arg Hoe 140 y des-Arg9 [Leu8]-bradicinina) y los antagonistas mixtos B1/B2 (p. ej., [D-Arg0, Hyp3, D-Phe7]-bradicinina) pueden resultar atractivos en infecciones por rinovirus, dolor en quemados y tratamiento del asma alérgico. Sin embargo, ningún antagonista de la bradicinina ha alcanzado por el momento uso clínico.

Los IECA también inhiben la degradación de otras sustancias incluyendo bradicininas (péptidos vasodilatadores y antiproliferativos), sustancia P y encefalinas.



## *Fármacos moduladores del sistema*

### *Agonistas*

---

- ❖ Sar-[d-phe8]-des-arg9- bradicinina y labradimilo (RMP7) son agonista B1 y B2 respectivamente.
- ❖ Agonistas de B2 de naturaleza no peptídica (FR-190997 y Fr-191493) que podrían **ser eficaces en tratamiento y prevención de la HTA** e infarto de miocardio, arritmias y nefropatía diabética.

### *Antagonistas*

---

- ❖ Icatibant (Hoe140) y deltibant (CP-0127) pertenecen a una 2ª generación de antagonistas de naturaleza peptídica que se caracteriza por una acción más prolongada y selectiva sobre los receptores B2. Los primeros antagonistas no eran selectivos y presentaban semividas muy cortas por su elevada tasa de degradación enzimática
- ❖ 3ª generación de antagonistas B2 con propiedades farmacocinéticas más favorables y activos por vía oral (WIN-64338 y FR-173657).
- ❖ Antagonistas mixtos de recetores B1 y B2 de naturaleza peptídica (NPC-18565 y B-1858).
- ❖ Antagonistas de receptores B2 poseen amplio potencial terapéutico en el tratamiento del asma alérgica, dolor postoperatorio, shock endotóxico y pancreatitis si bien los resultados de la fase 2 no han sido muy concluyentes.
- ❖ Antagonistas selectivos B1 en especial Leu8-des-arg9- bradicinina → sin aplicación clínica por el momento.

### *Uso en Cáncer?*

---

Activación de los receptores:

- ❖ Agonistas en enfermedades vasculares obstructivas (posible)
- ❖ Antagonistas en control de angiogénesis patológica asociada al cáncer y procesos inflamatorios crónicos.

## ***BIBLIOGRAFÍA***

- J. Flórez “Farmacología Humana”, 5ª edición (pág. 412-414)
- Guyton “ Tratado de Fisiología Médica” 11ª edición
- Rang, Dale, Ritter. Farmacología. 6ª edición. Ed. Harcourt; 2008
- Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. A. Velasco, P. Lorenzo, J. Serrano, Andrés-Trelles F. (eds.) 18ª edición. Ed. Médica-Panamericana-Mc Graw-Hill; 2008
- Immunology. R. A. Goldsby, T. J. Kindt, B.A. Osborne & J. Kuby. Editorial McGraw Hill. 5th edition 2004.