

PROSTAGLANDINAS

DR. ANTONIO ORIOL ANGUERA *

I. LA MODA DE LAS PROSTAGLANDINAS

En el momento que un grupo de sustancias químicas entra triunfalmente por la vía farmacológica, suceden dos cosas: aparece un Premio Nobel y miles de trabajos científicos llenan las academias del mundo. Y cuando la humanidad usufructúa los beneficios del nuevo fármaco, el tema se pone de moda; la gente habla y exagera sus propiedades excepcionales; aparece entonces una etapa de credulidad colectiva, y vuelve a resurgir la panacea de sabor medieval.

Esto es más o menos lo que está sucediendo con las prostaglandinas, con una salvedad: que Suecia nos debe el Premio Nobel otorgado al campeón de las prostaglandinas, porque no podemos adscribir a von Euler al capítulo de las prostaglandinas, habida cuenta que la motivación dada en Suecia decía textualmente: "Se le otorga el Premio Nobel por sus trabajos realizados sobre el sistema nervioso central".

II. ¿SON HORMONAS?

Aunque es verdad que las prostaglandinas actúan muchas veces como hormonas, no lo son estrictamente, puesto que ni las segregan glándulas especiales ni se limitan a funcionar fisiológicamente.

Las prostaglandinas surgen de cualquier célula aunque no sea de tipo glandular; mejor diríamos que las producen todas las células.

Sus funciones son fisiológicas, pero también actúan fisiopatológicamente (frente a las agresiones microbianas) y farmacológicamente (frente a la hipertensión, úlcera péptica, psoriasis, etcétera).

* Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

III. ¿SON LÍPIDOS?

En su estructura química no encontramos nitrógeno como sucede, por ejemplo, con las vitaminas, enzimas y muchas hormonas. En fin, podemos concluir diciendo que se trata de sustancias ternarias derivadas de ácidos grasos; por tanto, podrían estudiarse en el capítulo de los lípidos.

A pesar de su pequeñez, han producido una revolución terapéutica y a los cuarenta años de su descubrimiento, mantienen el secreto de su mecanismo de acción, el cual, cualquiera que sea, podemos afirmar que interviene en todos los procesos orgánicos intracelulares.

IV. ¿SON OMNIPOTENTES?

Disminuyen la tensión arterial, facilitan el parto, pueden producir el aborto, son útiles en la úlcera, epilepsia, cianosis, inflamaciones, aterosclerosis, obesidad, psoriasis, esterilidad, enfermedades congénitas.

Desde el descubrimiento de los antibióticos no habíamos presenciado un caso de tempestad terapéutica semejante.

Aún más; las prostaglandinas nos dieron la explicación del mecanismo farmacológico de la aspirina y de su interferencia con el AMP cíclico.

V. ¿SON MÚLTIPLES Y DIVERSAS?

Hasta hoy se han identificado veinte prostaglandinas distintas. Para conseguir las se han sintetizado, se han cristalizado y hasta se han obtenido por extracción, a partir de la *Plexaura homomalla*, un organismo marino de vasto alcance.

¿La firma comercial que ha ido a la lanterna?, Upjohn.

¿El médico campeón?, Karim.

¿El bioquímico número uno?, Bergström.

¿El pionero descubridor?, von Euler.

Los investigadores que siguieron a estos cuatro adalides son incontables y se encuentran esparcidos por los cinco continentes.

Los resultados prácticos han confirmado que entre las 20 prostaglandinas bien identificadas, solamente deben considerarse de importancia cinco:

A_1 A_2 F_2 E_1 y E_2

Y si examinamos la figura 1 veremos que todavía puede restringirse más esta selección, si la hacemos con un criterio desapasionado y con miras a su utilidad práctica.

VI. EFECTOS DISTINTOS SEGÚN LA DOSIS

Es curioso que las prostaglandinas E_1 y E_2 producen edemas inflamatorios a dosis pequeñas mientras que se comportan como antiinflamatorias y antiartríticas a dosis elevadas.

También es de señalar que las prostaglandinas E_1 y F_2 (alfa) bajan la tensión arterial en la especie humana al paso que la elevan en el conejo y el gato.

VII. PROBLEMAS BIOQUÍMICOS

En cuanto a su metabolismo se han hecho adquisiciones importantes. Su gran labilidad dificulta su actividad más allá de donde se origina. No actúan a distancia porque después de su administración se oxidan de inmediato, sobre todo a nivel pulmonar; además, se eliminan rápidamente por la orina (50 por 100) y por las heces (20 por 100).

Hay que subrayar la alta capacidad extractiva del pulmón que capta aproximadamente un 90 por 100 del contenido plasmático en prostaglandinas con un solo peso a través del mismo. El hígado también posee una gran capacidad para extraer y metabolizar las prostaglandinas circulantes.

VIII. PURIFICACIÓN

Entre los métodos de purificación más utilizados está la columna cromatográfica de ácido silícico descrita por Samuelsson en 1963, o la cromatografía de partición con las fases invertidas; es decir, en las que la fase estacionaria es menos polar que la

móvil. Más recientemente se han utilizado las cromatografías en Sephadex L-H-20 y, sobre todo, la cromatografía de gases (véase más adelante).

IX. ACTIVIDAD

Para medir la actividad prostaglandínica se utiliza la contractilidad de la musculatura lisa *in vitro*, habiéndose escogido el intestino de diversos roedores. También se ha utilizado la respuesta de la presión arterial o las modificaciones del flujo por diversos territorios. Hay que tener en cuenta, siempre que se utilicen mezclas impuras donde puedan existir varias prostaglandinas, que cada una de ellas puede presentar distinta actividad según el bioensayo y aun en ciertos casos pueden tener actividades antagónicas.

X. UNIDAD

El problema de las unidades de actividad biológica ha sido también una fuente de confusión hasta que no se ha dispuesto de prostaglandinas puras.

La determinación enzimática se basa en la utilización de 15 hidroxideshidrogenasa. Se mide el cambio de absorción que sufre el nicotín-adenin-dinucleótido al cambiar su estado de óxido-reducción. La enzima idónea se puede obtener de pulmón o riñón porcino, aunque el proceso de aislamiento no sea demasiado sencillo, puesto que requiere la obtención de un sobrenadante tras centrifugación en gel de Sephadex G-100, cromatografía en DEAE y finalmente una electroforesis preparativa sobre gel.

XI. CROMATOGRFÍA DE GASES

El uso de la cromatografía de gases, provisto de un detector de llama o de ionización, es de gran interés para la determinación de ácidos grasos, y por esta razón se utilizó para la medida de las prostaglandinas. Dada la baja concentración de las mismas y la poca sensibilidad del método, no representó un progreso hasta que Jovenaz y colaboradores pudieron utilizar un detector de electrones capaz de captar los derivados trimetilsilícicos de las prostaglan-

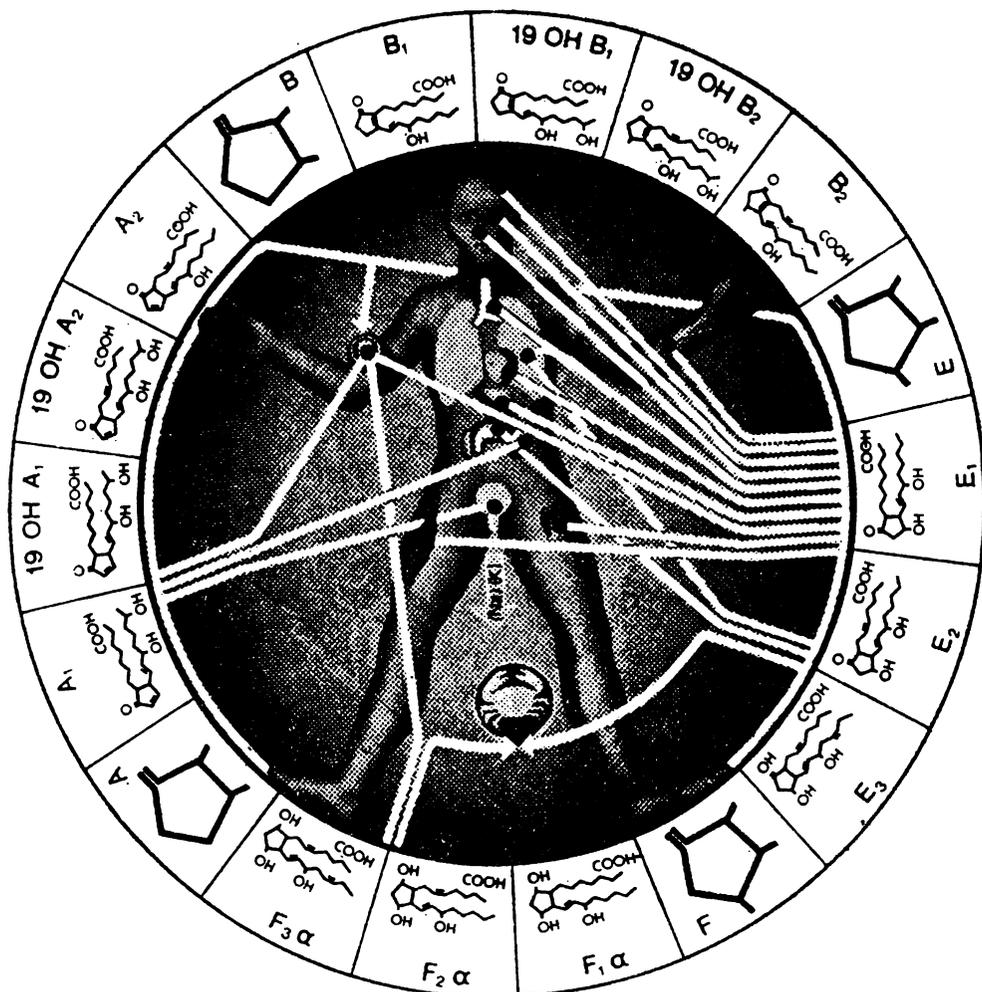


Fig. 1. Modificada de: Dorozynski, A. Les Prostaglandines. Super-Médicaments du Siècle. Science et Vie CXXVIII, 696, p. 70, 1975.

dinas. Este es un método de sensibilidad parecido a los biológicos, pero con mucha mayor especificidad por el fraccionamiento previo en la columna.

XII. ORIGEN QUÍMICO Y SISTEMATIZACIÓN

Entre las sustancias activas derivadas de

los lípidos, tenemos que poner en lugar preferente a las prostaglandinas por su importancia fisiológica y farmacológica. Intentaremos una sistematización.

Todas las prostaglandinas derivan del ácido prostanoico cuya fórmula es (figura 2).

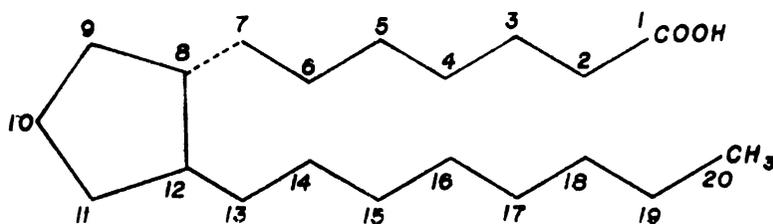


Fig. 2

Y éste, a su vez, procede del ácido araquidónico con 20 carbonos y entre ellos 3 de insaturados. Para pasar del ácido araquidónico al ácido prostanoico, basta doblar la cadena lineal de 20 carbonos por el grupo 10, formándose un anillo pentagonal que se llamará ciclo pentano o ciclo penteno según que queden los enlaces del pentágono saturados o insaturados.

XIII. HISTORIA EN DOS ETAPAS

En la historia de las prostaglandinas hay una primera etapa, muy larga; esta etapa duró 35 años y todos ellos transcurrieron sin pena ni gloria. Más bien se trata de una prehistoria habida cuenta que no se le añade ningún detalle de interés funcional en el orden fisiológico.

La verdadera historia de las prostaglandinas es cosa de quince años a esta parte. A partir de 1960, se produce un verdadero redescubrimiento y es ahora cuando se las describe como una "familia" de productos comparable a los corticosteroides, las vitaminas o los antibióticos. Comparable, en todo caso, por su actividad de grupo, no por su naturaleza ni por sus funciones.

Hace 48 años (1930), Kurzrok y Lieb publicaron un efecto del plasma seminal humano sobre la contractibilidad uterina. Poco después, Goldblatt en Inglaterra, y von Euler en Suecia, observaron la actividad estimulante sobre la fibra lisa y la actividad vasodensoriva de los extractos de vesícula seminal humana. En 1935, von Euler afirmó que dicha actividad biológica iba asociada a una fracción lípida de carácter ácido que denominó prostaglandina, pensando en su origen prostático. Estos estudios fueron reemprendidos después de la II Guerra Mundial por un discípulo de von Euler, Bergström, el cual, en 1949, comprobó que la prostaglandina posee un grupo hidroxílico y un punto de insaturación en su molécula. La verdadera explosión publicitaria acontece a partir de 1960.

XIV. PROBLEMAS DE NOMENCLATURA

Se han descrito cuatro tipos de prostaglandinas que se designan con las letras E, F, A, y B y todos los compuestos corres-

pondientes a cada grupo poseen la estructura cíclica que se indica en la figura 3.

La numeración que se asigna a cada compuesto define el número de dobles enlaces que existen en las cadenas, de tal forma que el sufijo 1 indica la existencia de un doble enlace situado entre los carbonos 13 y 14 en posición *trans*. Este doble enlace lo llevan todas las prostaglandinas. El sufijo 2 indica la presencia de otro doble enlace en posición *cis* entre los carbonos 5 y 6 mientras que los compuestos con sufijo 3 tienen, además, un doble enlace entre los carbonos 17 y 18.

Todas las prostaglandinas naturales poseen un hidróxilo en el carbono 15 en posición alfa, mientras que algunas poseen otro hidróxilo en el carbono 19. En la figura 3, se muestran las estructuras de las seis prostaglandinas primarias, así como la de sus tres precursores primarios, entendiéndose por el término primario el hecho de que no son interconvertibles entre sí.

XV. DISTRIBUCIÓN

Las prostaglandinas se encuentran en todas partes. Son ubicuas, pantoténicas, y las podemos determinar en todos los tejidos de los mamíferos, aunque siempre se hallan en concentraciones muy bajas del orden de nanogramos o de picogramos: por esto es tan difícil su cuantificación, su aislamiento y su purificación. A pesar del nombre que les dio von Euler, la concentración mayor de prostaglandinas no se halla en la próstata, sino en el plasma seminal (300 g/ml). Se ha demostrado su presencia en pulmón, timo, cerebro, médula espinal, riñón, iris, cordón umbilical y decidua humana. También se hallan presentes en tejido adiposo, glándulas suprarrenales, ovarios, estómago, intestinos, tiroides, piel, hígado, diafragma y nervios periféricos. Como veremos más adelante, también se han aislado de los líquidos menstrual y amniótico; hoy se insiste en su ubicuidad.

Además de hallarse presentes en todos los tejidos estudiados, las prostaglandinas son liberadas de los mismos espontáneamente. La actividad prostaglandínica puede incrementarse por estímulo químico, neural o mecánico. La magnitud de prostaglandinas

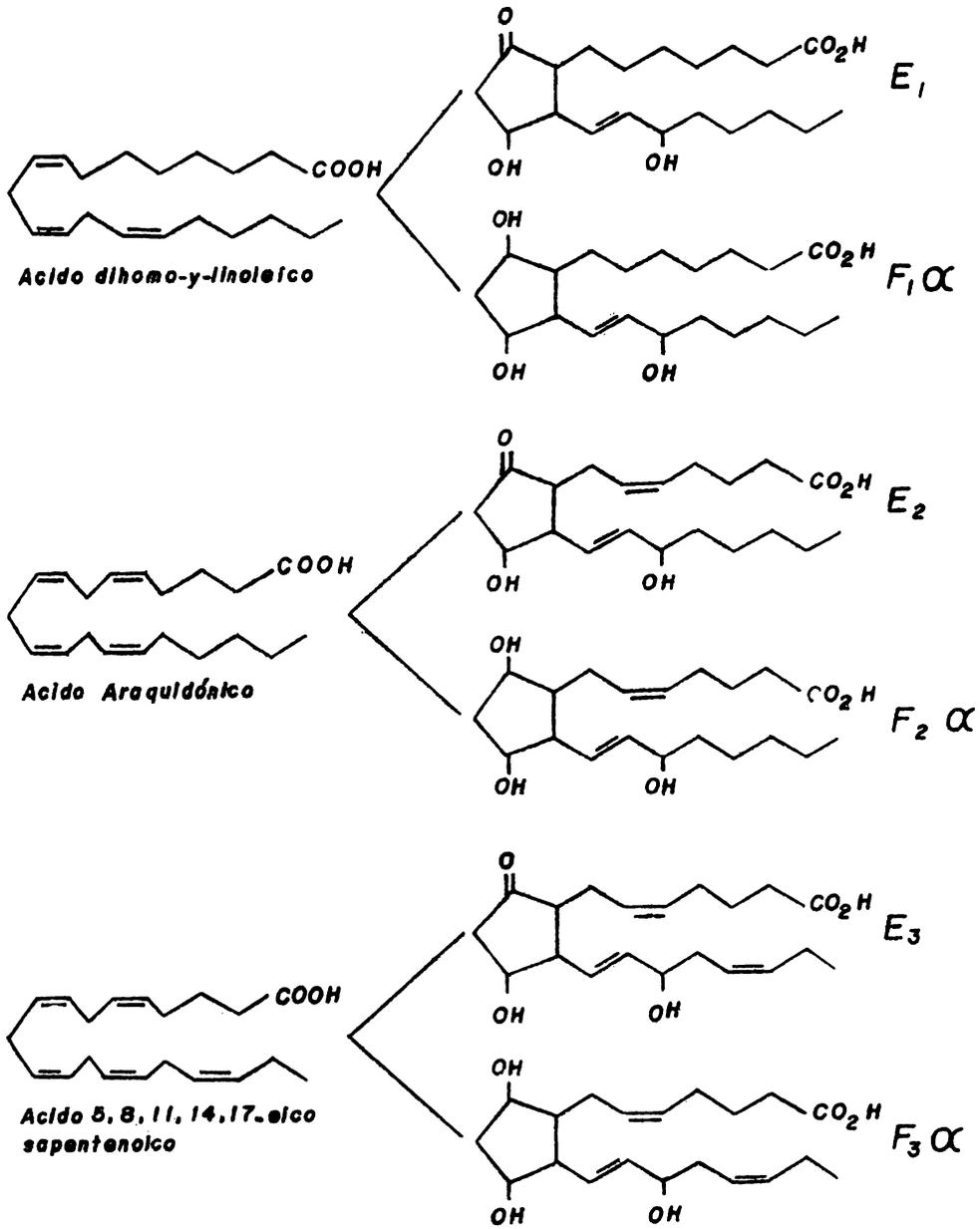


FIG. 3

secretadas por algunos tejidos es superior a la cantidad permanente de dichos tejidos.

XVI. BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO

Bergström y van Dorp, demostraron su síntesis biológica a partir de tres ácidos grasos insaturados esenciales: dihomogamma linoleico, araquidónico y cicosapentaico.

El sistema enzimático responsable se halla en los ribosomas, de donde se puede extraer con un detergente no iónico. Se purifica por precipitación con sulfato amónico y cromatografía.

XVII. ACCIONES

Las prostaglandinas, además de poseer este don de la ubicuidad que ya hemos comentado, poseen una gran cantidad de acciones biológicas que no siempre podemos calificar como de tipo normal; a menudo parece que su actividad es de carácter farmacológico.

Para no salirnos de nuestro campo vamos a hacer una recapitulación en 10 puntos fundamentales.

XVIII. DECÁLOGO DE LAS PROSTAGLANDINAS

Prostaglandinas: la importancia extraordinaria que han adquirido estos compuestos, nos obliga a resumir sus 10 puntos fundamentales a manera de decálogo.

1. Se llaman prostaglandinas porque la primera vez que se extrajeron del semen se pensó que eran segregadas exclusivamente por la próstata y vesículas seminales.
2. Se encuentran en mayor proporción en el pulmón y genitales femeninos, y en menor proporción en todos los órganos y tejidos de los organismos superiores. También se encuentran en gran cantidad en ciertas algas marinas; la *Plexaura homomalla*.
3. Las prostaglandinas forman una "familia" de sustancias activas como sucede con las vitaminas, hormonas, esteroides. Ya se han aislado 20 con propiedades biológicas distintas.
4. Todas las prostaglandinas tienen cinco caracteres estructurales comunes:
 - a) son ácidos grasos: b) son insatu-

rados; c) tienen 20 carbonos; d) un núcleo ciclopentano o ciclopenteno, y e) un hidroxilo (OH) en el carbono 15. Insaturación constante en los carbonos 11 y 14 en el ácido original.

5. Actúan sobre el organismo en cantidades del orden de la novena decimal, nanogramos 1×10^{-9} , es decir, milésimas de millonésimas de gramo (recuérdese que la familia de los esteroides actúa a gammas 1×10^{-6} gramos).
6. El precursor de todas las prostaglandinas es el ácido prostanoico, que deriva del ácido araquidónico, el cual se ha doblado sobre el carbono 10 y es inactivo (no tiene ninguna propiedad prostaglandínica sobre la fibra lisa).
7. Las prostaglandinas se dividen en dos grandes grupos: los derivados E y F con núcleo ciclopentano y los derivados de A y B con núcleos ciclopenteno (Fig. 4).



FIG. 4

8. Los grupos E, F, y A y B se distinguen entre sí por los radicales del anillo ciclo, además de sus propiedades de solubilidad y acción fisiológica (Fig. 5).

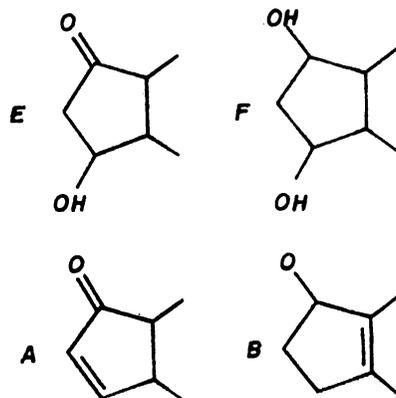


FIG. 5

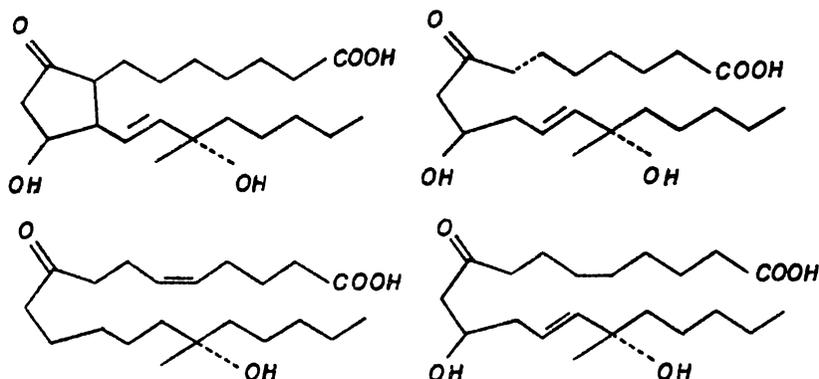


Fig. 6

9. Cada prostaglandina se señala con un subíndice 1, 2, 3., según que tenga 1, 2 ó 3 dobles enlaces además de los habituales (11 y 14) (Fig. 6). Además, se distinguen con el subíndice alfa y beta según las posiciones de los radicales en el espacio. Los alfa indican posición por debajo del plano que determina el anillo ciclopentano, y los beta por encima.
10. La biosíntesis se hace a nivel de los ribosomas y consta de dos etapas enzimáticas: oxidación y ciclización.

XIX. DE PROSTAGLANDINAS A TROMBOXANOS

En 1975, Samuelsson y colaboradores demostraron que en la sangre de animales deficientes en vitamina E había un incremento notable de prostaglandinas, y que el incremento era inversamente proporcional a la cantidad de vitamina E.

Esto hacía suponer que el tocoferol, que es un antioxidante natural, inhibe la formación de peróxidos preprostaglandínicos y que por tanto los procesos oxidativos están estrechamente vinculados con la supuesta actividad prostaglandínica.

Se pudo comprobar que la vitamina E antagoniza los estados pretrombóticos, los plaquetarios, luteínicos y todo se pudo confirmar experimentalmente en cada uno de los campos de acción prostaglandínica.

Otro tanto sucedió al estudiar la fenomenología clínica consecuente a la agregación plaquetaria y las distintas funciones

atribuidas a las prostaglandinas en los distintos sistemas, órganos y tejidos.

La teoría de los tromboxanos ha quedado totalmente confirmada. Los farmacólogos y bioquímicos ahora se preocupan fundamentalmente de dos cosas:

- a) Obtener derivados de síntesis a partir de los tromboxanos.
- b) Alcanzar una mayor estabilidad habida cuenta que su condición de radical libre les hace sumamente inestables.

Actualmente se ha demostrado que la llamada acción prostaglandínica se debe casi siempre a los endoperóxidos que preceden a la formación de la prostaglandina o a los peróxidos que le suceden. Se trata de tromboxanos de vida corta que a veces tienen una actividad centenares de veces superior a las prostaglandinas.

El camino de estas transformaciones se puede ver en la figura 7.

En el organismo animal, la primera fase bioquímica sería la formación del ácido araquidónico a partir del ácido linoleico que se encuentra en los lípidos de la dieta.

A partir del ácido araquidónico, se originan dos tipos de productos. Uno de ellos sería el ácido 12-1-hidropéroxido-5, 8, 10, 14 eicosatetraenoico; peróxido que posteriormente se transforma en hidróxido, es decir, en el ácido 12-1-hidroxi-5, 8, 10, 14 dicosatetraenoico.

Por acción de una ciclooxigenasa, se forma el hidropéroxido-endoperóxido G₂.

A partir de este endoperóxido se forma

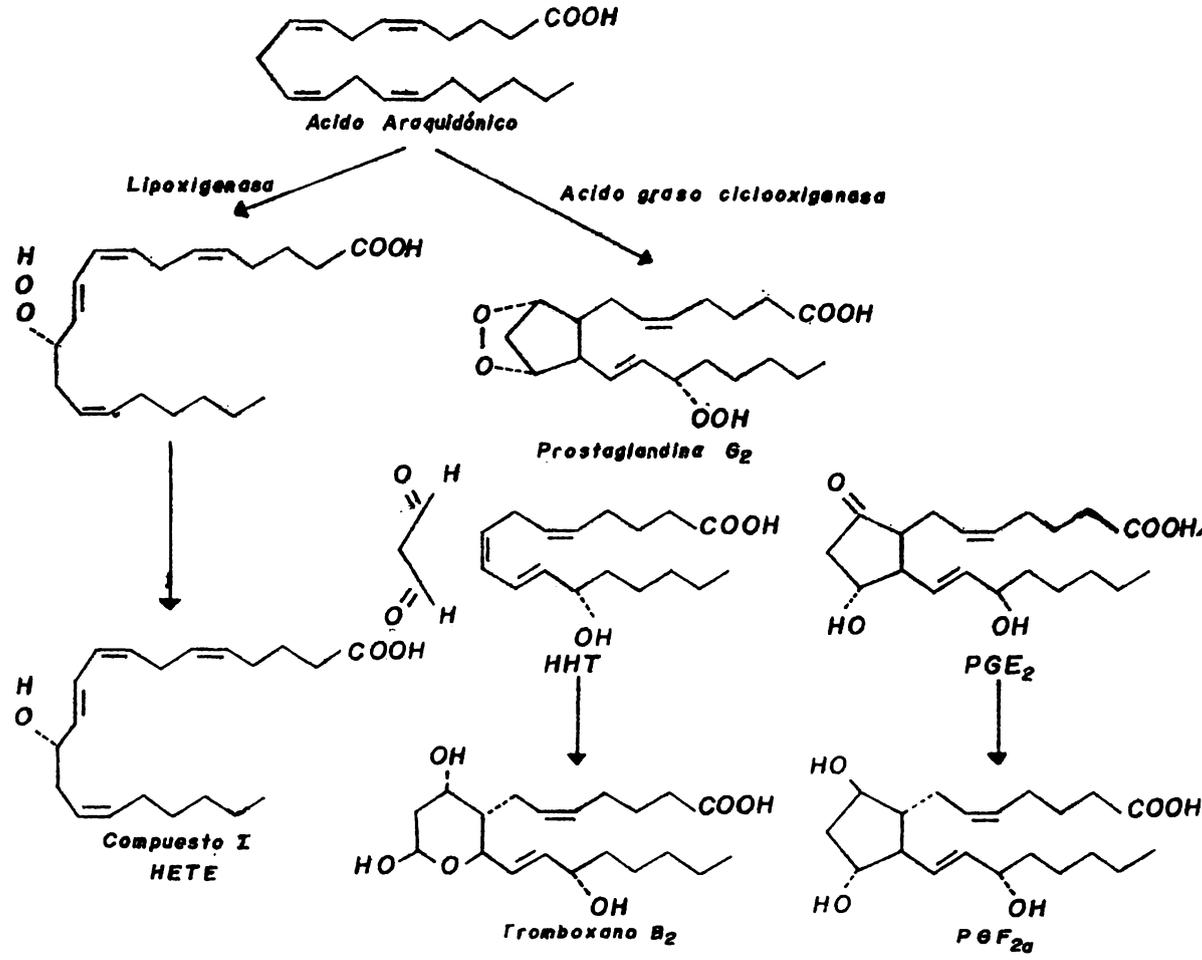


FIG. 7

la prostaglandina PG_2 y posteriormente la prostaglandina PGF_2 . También del mismo endoperóxido, PG_2 por expulsión de una molécula de malonaldehído se origina el compuesto, inicialmente llamado compuesto II y más adelante HHT, a partir del cual se origina el producto designado como tromboxano B_2 según la nomenclatura propuesta por sus descubridores Hamber, Severson y Samuelsson (1976). Pero asimismo el grupo de Samuelsson ha demostrado que entre el HHT y el tromboxano B_2 puede existir el tromboxano A_2 compuesto muy inestable con una vida, de 32.2 segundos (a 37°). En su estructura existe un oxígeno transanular como puede verse en la figura 8.

Este producto se transforma en tromboxano B_2 por adición de una molécula de agua.

Los productos prostaglandínicos actúan agregando las plaquetas en forma irreversible. Las prostaglandinas no sólo pueden actuar junto con los endoperóxidos, sino que también pueden reconvertirse en aquéllos. Se confirma, asimismo, que estos endoperóxidos pre y postprostaglandínicos, son de 100 a 400 veces más activos que las prostaglandinas.

Corey, junto con Samuelsson, han podido sintetizar unos endoperóxidos estables que son 7, 9 veces más activos que los peróxidos naturales en lo que concierne a la agregación plaquetaria, 6 veces más activos en lo que concierne a la liberación de serotonina, y 7 veces más efectivos en la contracción de la aorta lo que equivale a una actividad 1.450 veces mayor que la PGF_2 .

En un trabajo reciente de Vane (1978) y de Samuelsson se identificó una enzima presente en los microsomas de las plaquetas cuya función sería generar el tromboxano A_2 (TXA_2) a partir de los endoperóxidos (PGG_2 y PGH_2). Tromboxano que resulta ser igual a las sustancias activas sobre las contracciones de la aorta y estómago de rata descritas anteriormente con las siglas SRS.

Su tiempo de vida es de unos treinta segundos. Durante este corto tiempo se produce una intensa vasoconstricción en los vasos próximos a la formación del agregado plaquetario, pese a que éste no llegue a organizarse como trombo obstructivo.

La acción del tromboxano TXA es, asimismo, semejante a la de la angiotensina II y más activa que los endoperóxidos a partir de los que se origina.

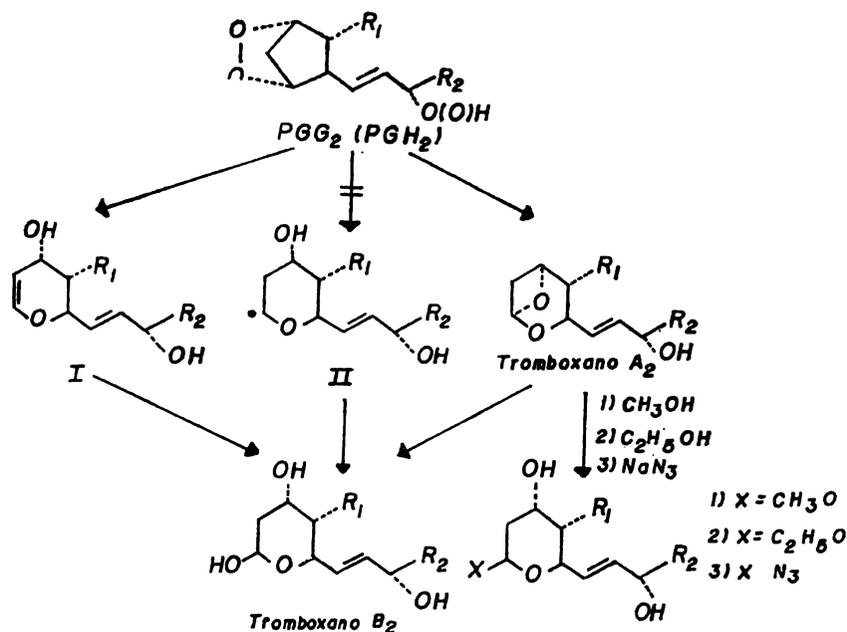


FIG. 8

Todos estos datos son tan concordantes que incitan a plantear un nuevo aspecto de las prostaglandinas. El que concierne a su mecanismo de acción a través de los tromboxanos.

Hoy ya se recomienda en la exploración clínica, determinar la cantidad de ácido araquidónico que hay en el plasma, la cual normalmente debe estar al nivel de 50 pM (Bryan-Smith y Mac Farlane, 1974). Desde el punto de vista clínico-terapéutico, es importante también, pensar en que algunos fármacos en uso tienen un efecto antagónico. Entre ellos se cuentan la adrenalina, la serotonina, la heparina, la protamina y el polibren.

Ultimamente (1978) se ha estudiado a las prostaglandinas como los agentes fisiológicos que modulan gran parte de los mecanismos normales de la Biología. Es probable, por ejemplo, que el parto fisiológico se inicie cuando se produce la descarga de prostaglandina adecuada.

Van Orden y colaboradores, del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Iowa, han demostrado una correlación significativa entre los ciclos menstruales y la cantidad de prostaglandina en plasma. Estos autores hacen valoraciones por radioinmunoensayo durante los catorce días del ciclo menstrual de mujeres normales. Haciendo estas mediciones sistemáticamente día a día, encontraron variaciones en picogramos notorias que oscilan entre 367 y 904 pg/ml como puede verse en la figura 9.

El paralelismo con el ciclo detecta valores significativos especialmente para las prostaglandinas tipo A y las prostaglandinas F₂ Alfa.

REFERENCIAS

- ANDERSON, G., HOBBS, J., CORDERON, L., SPEROF, L. Ann. New York Acad. Sciences, 180: 499, 1971.
- ANGGARD, E., MATSCHINSKY, F. M., SAMUELSSON, B. Science, 163: 479, 1969.
- ARIENTI, S., PICCINI, F., POMARELLI, P. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 43: 521, 1966.
- AVANZINO, G. L., BRADLEY, P. B., WOLSTENCROFT, J. H. Brit. J. Pharmacol. Chemoterap., 27: 151, 1966.
- BERGSTRÖM, S. Nord. Med., 42: 1,465, 1949.
- BERGSTRÖM, S., KRABISCH, L., SAMUELSSON, B., SJÖVALL, J. Acta Chem. Scand., 16: 969, 1962.
- BERGSTRÖM, S., RYHAGE, R., SAMUELSSON, B., SJÖVALL, J. Acta Chem. Scand., 16: 501, 1962.
- BERGSTRÖM, S., DANIELSSON, H., SAMUELSSON, B. Biochim. Biophys. Acta, 90: 207, 1964.
- BERGSTRÖM, S., CARLSON, L. A., ORÓ, L.: Acta Physiol. Scand., 67: 141, 1966.
- BERGSTRÖM, S., SJÖVALL, J. Acta Chem. Scand., 11: 1,086, 1967.
- BERGSTRÖM, S., CARLSON, L. A., WEEKS, J. R. Pharmacol. Rev., 20: 1, 1968.
- BRENNER, W. E. Y COL.: *Intra-amniotic administration of prostaglandin F₂ to induce therapeutic abortion.* Am. J. Obstet. Gynecol., p. 782, november 13, 1972.
- BYGDEMAN, M. Acta Physiol. Scand., 63: Suppl. p. 242, 1964.
- BYGDEMAN, M., HAMBERG, M. Acta Physiol. Scand., 69: 320, 1967.
- BYGDEMAN, M., KWON, S. U., MUKERJEE, T., WIKVIST, N. Amer. J. Obstet. Gynecol., 102: 317, 1968.
- BYGDEMAN, M., WIKVIST, N. Ann. New York Acad. Sciences, 180: 473, 1971.
- BUTCHER, R. W., PIKE, J. P. E., SUTHERLAND, E. W. En: *Prostaglandins.* Ed. Bergström, S., y Samuelsson, B. Almquist & Wiksell. p. 133. Estocolmo, 1967.
- BUTCHER, R. W., SCOTT, R. E., SUTHERLAND, E. W., *Pharmacologist*, 9: 172, 1968.
- CARLSON, L. A. En *Prostaglandins.* Ed. Bergström, S. y Samuelsson, B., Almquist y Wiksell, p. 123, Estocolmo, 1967.
- COCEANI, F., PUGLISI, L., LAVERS, B. Ann. New York Acad. Sciences, 180: 289, 1971.
- CHRIST, E. J., NUETEREN, D. H. Biochim. Biophys. Acta, 218: 296, 1970.
- DAVIS, V. N., HORTON, E. W., WITHRINGTON, P. G. Brit. J. Pharmacol. Chemoterap., 32: 127, 1968.
- DOROZINSKY, A. *Les prostaglandines, super médicaments du siècle.* Science & vie. Núm. 696, p. 64, Sep., 1975.
- DUCHARME, D. W., WEEKS, J. R. En *Prostaglandins.* Ed. Bergström, S., Samuelsson, B., Almquist & Wiksell, p. 173. Estocolmo, 1967.
- ELLIASSON, R. Biochem. Pharmacol., 12: 405, 1963.
- EMBREY, M. P., MORRISON, D. L. J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm., 75: 829, 1968.
- EMBREY, M. P. Brit. Med. J. 2: 256, 1970.
- EMBREY, M. P. Brit. Med. J., 2: 258, 1970.
- FIELD, I., DEKKER, A., ZOR, U., KANERO, T. Ann. New York Acad. Sciences, 180: 278, 1971.
- FLACK, J. D., JESSUP, R., RAMWELL, P. W. Science, 163: 691, 1969.
- FREDHOLM, B. B. Acta Physiol. Scand., 170: Suppl. 354.
- GOLDBLATT, M. W. J. Soc. Chem. Ind., 52: 1,056, 1933.
- GRANDSTRÖM, E. Progr. Biochem. Pharmacol., 3: 89, 1967.
- GUILLESPIE, A. Ann. New York Acad. Sciences, 180: 524, 1971.
- HAMBERG, M., ISRAELSSON, U., SAMUELSSON, B. Ann. New York Acad. Sciences, 180: 163, 1971.
- HOLMES, S. W., HORTON, E. W. J. Physiol., 195: 731, 1968.
- HOLMES, S. W. Citado por 39.
- HORTON, E. W. Physiol. Rev., 49: 122, 1969.

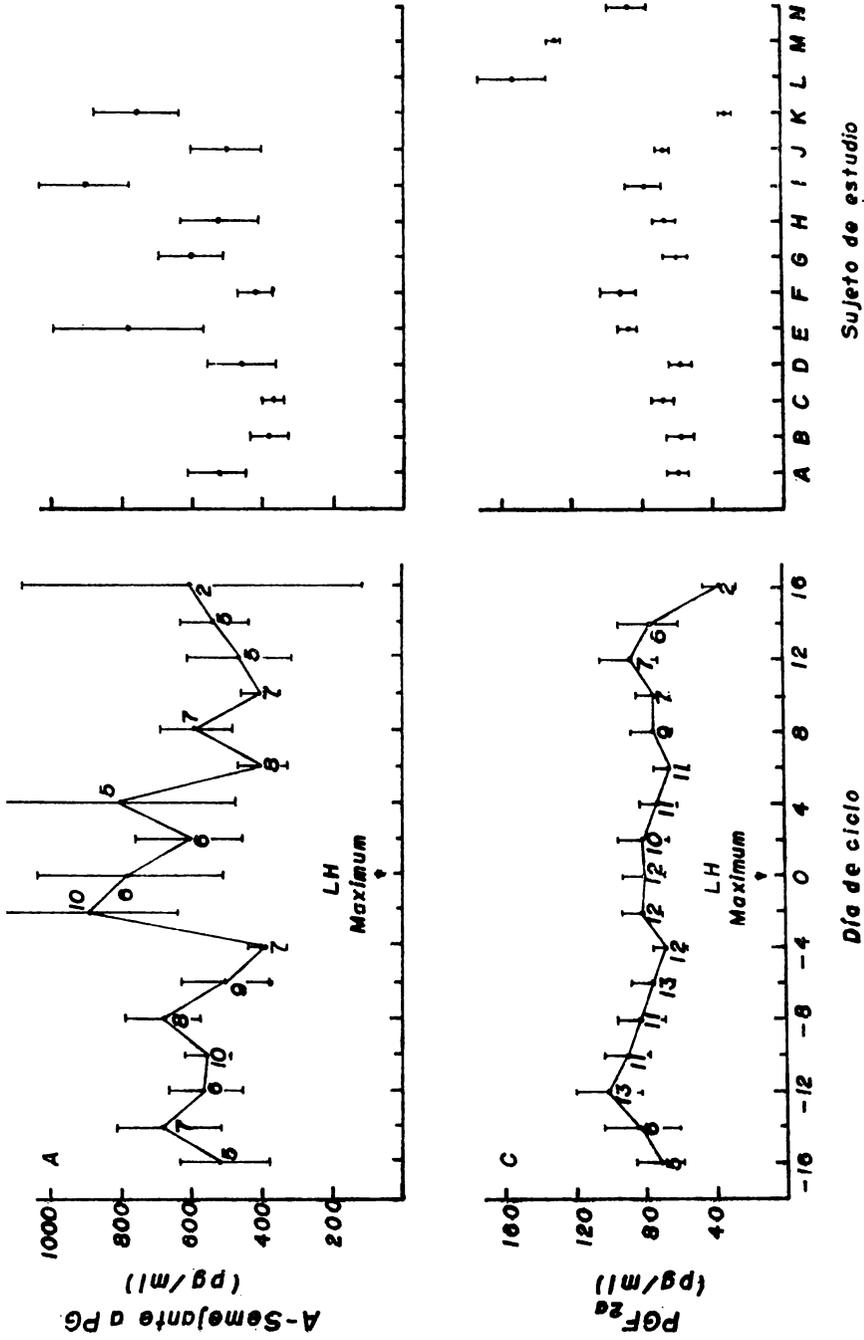


Fig. 9

- HORTON, E. W., MAIN, I. H. M. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.*, 30: 582, 1967.
- IAN CRAFT: *Induction of abortion by combined intra amiotic urea and prostaglandin E₂ or prostaglandin E₂ alone.* *The Lancet.* June 16, p. 1344, 1973.
- JOVENAZ, G. H., NUGTEREN, D. H., BEERTHUIS, R. K., VAN DORP, D. A. *Biochim. Biophys. Acta.* 202: 231, 1970.
- KAPLAN, H. R., GREGA, G. J., BUCKLEY, J. P. *Pharmacologist*, 9: 223, 1967.
- KARIM, S. M. *Brit. Med. J.*, 4: 618, 1968.
- KARIM, S. M., DEOLIN, J. J. *Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 74: 230, 1967.
- KARIM, S. M. M., TROSELL, R. R., PATEL, R. C., HILLIER, K. *Brit. Med. J.*, 4: 621, 1968.
- KARIM, S. *Ann. New York Acad. Sciences*, 180: 483, 1971.
- KLOEZE, J. *En Prostaglandins.* Ed. Bergström, S., Samuelsson, B., Almquist y Wiksell, p. 241. Estocolmo, 1967.
- KUEHL, F. A. JR., HUMES, J. L., TARNOFF, J., CIRILLO, V. J., HAM, E. A. *Science*, 169: 883, 1970.
- KURZROK, R., LIEB, C. C. *Proc. Soc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 26: 268, 1930.
- LABAY, P., BOYARSKY, S. *Clin. Res.*, 15: 362, 1967.
- LIPSON, L., HYNES, S., SHARP, G. *Ann. New York Acad. Sciences*, 180: 261, 1971.
- LIPPMAN, W. *Ann. New York Acad. Sciences*, 180: 322, 1971.
- MACLEOD, R. M., LEHMEYER, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sciences*, 67: 1172, 1970.
- MAIN, I. H. M. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 22: 511, 1964.
- MARSH, J. M., BUTCHER, R. W., SAVARD, K., SUTHERLAND, E. W. *J. Biol. Chem.*, 241: 5436, 1966.
- MARSH, J. *Ann. New York Acad. Sciences* 180: 416, 1971.
- MCCRACKEN, J. *Ann. New York Acad. Sciences*, 180: 456, 1971.
- MIYASAKI, E., ISHIZAWA M., SUNANO, S., SYUTO, B., SAKAGAMI, T. *En Prostaglandins.* Ed. Bergström, S., y Samuelsson, B., Almquist y Wiksell, p. 277, Estocolmo, 1967.
- NUGTEREN, D. H., BEERTHUIS, R. K., VAN DROP, D. A. *En Prostaglandins.* Ed. Bergström, S., y Samuelsson, B., Almquist y Wiksell, p. 45, Estocolmo, 1967.
- NUTTING, E. F., CAMMARATA, P. S. *Nature* 222: 287, 1969.
- ORLOF, J., HANDLER, J. S., BERGSTRÖM, S. *Nature*, 205: 397, 1965.
- ORLOF, J., GRANTHAM, J. *En Prostaglandins.* Ed. Bergström, S., y Samuelsson, B., Almquist, y Wiksell, p. 143, Estocolmo, 1967.
- PAOLETTI, R., LENTATI, R. L. y KOROLKIEWIEZ, S. *En Prostaglandins.* Ed. Bergström, S., Samuelsson, B., Almquist y Wiksell, p. 147, Estocolmo, 1967.
- PHARRIS, B. B., WYNGARDEN, L. J. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 130: 92, 1969.
- PHARRIS, B. B. *Ann. New York Acad. Sciences*, 180: 436, 1971.
- PHARRIS, B. B., HUNTER, K. K. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 136: 503, 1971.
- PIKE, F. *Prostaglandins, Scientific American* vol. 225, Núm. 5, p. 84, november, 1971.
- PIPER, P. J., VANE, J. R., WILLIE, J. H. *Nature*, 225: 600, 1970.
- PIPER, P., VANE, J. *Ann. New York Acad. Sciences*, 180: 363, 1971.
- RAMWELL, P. W., SHAW, J. E., CLARKE, G. B., GROSTIC, M. F., KAISER, D. G., PIKE, J. E. *En Prostaglandins. Progress in the Chemistry of fats and other lipids.* Ed. T. Holma. Pergamon Press. Vol. 9, p. 231, Oxford, 1968.
- RAMWELL, P. W., SHAW, J. E. *Recc. Progr. Horm. Res.*, 26: 139, 1970.
- RAMWELL, P. W., SHAW, J. E. *En Prostaglandins.* Ed. Bergström, S. y Samuelsson, B., Almquist y Wiksell, p. 238, Estocolmo, 1967.
- RAVINA, A. *Indications actuels des prostaglandins.* La Presse Medicale. 79: Núm. 9, p. 1018, 20 février, 1971.
- RAVINA, A. *Les Prostaglandins.* La Presse Medicale. 79: Núm. 4, p. 139, 23 janvier, 1971.
- REGNAULT, M. *Les promesses des prostaglandines.* *Sciences & Avenir.* Num. 291, p. 386, Mai, 1971.
- ROBINSON, G., ARNOLD, A., COLE, B., HARTMANN, R. *Ann. New York Acad. Sciences*, 180: 324, 1971.
- SAID, S. I., MUREN, O., KIRKBY, B. J. *Clin. Res.* 16: 90, 1968.
- SAMUELSSON, B. J. *Biol. Chem.*, 239: 4091, 1964.
- SAMUELSSON, B., GRANSTRÖM, E., HAMBERG, H. *En Prostaglandins.* Ed. Bergström, S., y Samuelsson, B., Almquist y Wiksell, p. 31, Estocolmo, 1967.
- SAMUELSSON, B., GRANSTRÖM, E., GREEN, K., HAMBERG, M. *Ann. New York Acad. Sciences*, 180: 138, 1971.
- SANDERBERG, F., INGELMAN SUNDBERG, A., BYDEN, G., JOELSSON, I. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 47: 32, 1968.
- SANDERBERG, F., INGELMAN SUNDBERG, A., RYDEN, G. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 42: 269, 1963.
- SCOTT, R. E. *Blood*, 35: 514, 1970.
- SERVIDA, E. *Acción abortiva de las prostaglandinas.* Minerva Médica. Julio, 1973.
- SHAW, J. F., RAMWELL, P. W. *Methods in Biochemical Anal.*, 17: 325, 1969.
- SIGGINS, G. HOFFER, B., BLOOM, F. *Ann. New York Acad. Sciences*, 180: 289, 1971.
- SPEFF, L., RAMWELL, P. W. *J. Clin. Endocrin. Metabol.*, 30: 345, 1970.
- STOVALL, R., JACKSON, R. T. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 76: 1051, 1967.
- SWEATMAN, W. J. F., COLLIER, H. O. J. *Nature*, 217: 69, 1968.
- STEINBERG, D. *Ann. New York Acad. Sciences*, 139: 897, 1967.
- VAN DORP, D. A., BEERTHUIS, R. K., NUGTEREN, D. H., VONKEMAN, H. *Biochim. Biophys. Acta*, 90: 204, 1964.
- VAUGHAN, M. *En Prostaglandins.* Ed. Bergström, S., Samuelsson, B., Almquist y Wiksell, p. 139, Estocolmo, 1967.
- VAUGHAN, M., STEINBERG, D. *En Adipose tissue. Handbook of Physiology, Section 5.* Eds. A. E. Renold y G. F. Cahil. Amer. Physiol. Soc. p. 239. Washington, D. C., 1965.
- VON EULER, U. S. *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 175: 78, 1934.
- VON EULER, U. S. *J. Physiol.*, 84: 21, 1935.
- WATZMAN, B., KING, C. D. *Amer. J. Physiol.*, 212: 329, 1967.

REFERENCIAS DEL CAPITULO XIX

1. ORIOL, R. *Radioimmunoassay*. *Bulleti de la Soc. Cat. de Biología (I. E. C.)*, Vol. I. 2: 161, 1977.
2. PUIG MUSET, P. *Oxigeno's Oikos-Tan*, S. A. Ed. Barcelona, 1977.
3. SAMUELSSON, B. y PAOLETTI, R. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*. Vol. 2, Raven Press, New York, 1976-1977.
4. VAN ORDEN, D. E. y COLS. *Plasma Prostaglandines in the Normal Menstrual Cycle*. J. of Obst. and Gynecology. Vol. I, 6: 639. Dic. 1977.
5. NEEDLEMAN, S., MONCADA, S., BUNTING VANE, J. R., HAMBERG, M., SAMUELSSON, B. *Identification of an enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane A₂ from prostaglandin endoperoxides*. *Nature*, 261: 553-60, 1976.
6. *Thromboxanes: The Power Behind the Prostaglandines?* Vol. 190, Ed. Science, Núm. 4216-21, November, 1976.