

PROSTAGLANDINAS EN CLINOPATOLOGIA

*Alberto Folch Pi**

Desde que von Euler y Bergstrom las descubrieron e iniciaron investigaciones acerca de prostaglandinas, han pasado casi cincuenta años; fue solamente en la década de 1970 cuando se comprobó la ubicuidad y la importancia de éstos compuestos, y en los últimos años la relación estrecha entre prostaglandinas y ácidos insaturados, de una parte, y la fisiopatología de muchos sistemas orgánicos por otra, han obligado a integrar los conocimientos en un plan amplio que podría denominarse de "ácidos grasos insaturados y sus relaciones con la patología en los diversos campos de la economía".

En efecto, los derivados de ácidos grasos insaturados —de los cuales parecen ahora acaparar casi toda la atención las prostaglandinas y derivados— intervienen en la fisiología y la patología de los más diversos procesos corporales. Para resumir brevemente, y con el fin estricto de descubrir horizontes e invitar a considerar la importancia de este amplio campo de procesos bioquímicos y fisiopatológicos, intentaremos reunir las principales orientaciones logradas en los últimos años. Aconsejamos recordar lo esencial del tema presentado ya en esta misma revista por el profesor Oriol en el volumen XV, Núms. 59-60, págs. 57 a 69 (1979). Añadiremos algunos puntos para poder seguir mejor la evolución de los conocimientos.

Los ácidos grasos insaturados principales —cuya importancia es bien conocida y clásica

en fisiología— son el oleico (18 carbonos y un doble enlace), el linoleico con dos enlaces dobles, y linolénico con tres. Aumentando el número de carbonos pasamos al ácido araquidónico, con 20 carbonos y cuatro dobles enlaces (eicosatetraenoico). Este es el compuesto del cual derivarán no sólo las prostaglandinas, sino también muchos otros compuestos esenciales en fisiología y en medicina. En los últimos tres años se ha esclarecido el metabolismo de los derivados oxidados de este ácido y se ha comprobado que actúan prácticamente en todas las células del organismo.

Esquemáticamente podemos dividir los derivados del ácido araquidónico y similares en dos grandes grupos: los producidos por las ciclooxigenasas (tromboxanos, prostaglandinas, prostaciclina) y los producidos por las lipoxigenasas (ácidos HPETE, HETE, leucotrienos). (Fig. 1).

La presencia de derivados de este tipo con ácido fosfatídico en las membranas, y el hecho de que la membrana esté resultando el órgano principal de la mayor parte de células, permite comprender la importancia de estos cuerpos en tantos procesos fisiopatológicos.

Antes de resumir las principales acciones de estos derivados del ácido araquidónico, recordemos el origen de la nomenclatura de las prostaglandinas, que pocas veces se expone. E, significa producto soluble en éter; F, soluble en medios con fosfato (recordemos que fosfato en países no anglosajones se escribe con F); A es la prostaglandina E tratada con *Acido*; B es la misma E tratada con *Base*; C es un isómero

* Sección de Graduados de la Escuela Superior de Medicina del IPN. México, D.F.

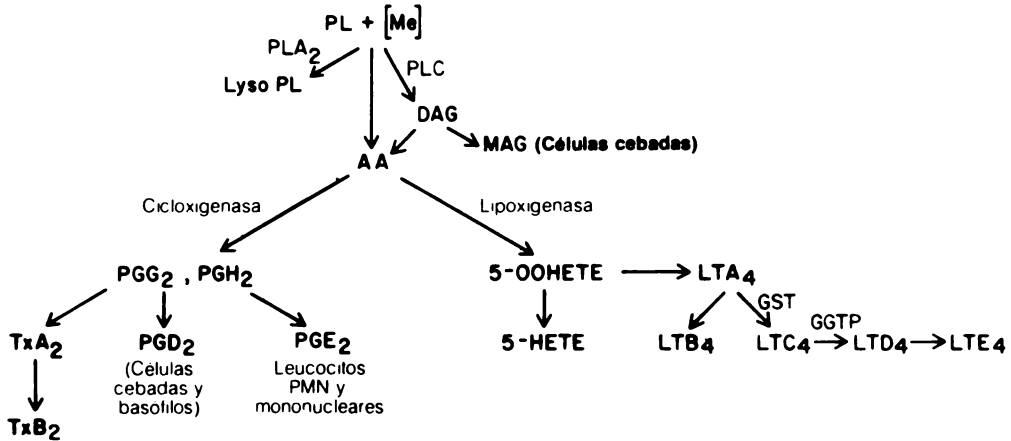


Fig. 1. Movilización y oxigenación del ácido araquidónico, PL; fosfolípido, M E, grupo metilo; PLA₂, fosfolipasa A₂; PLC, fosfolipasa C; DAG, diacilglicerol; MAG, monoacilglicerol; AA, ácido araquidónico; PGG₂ y PGH₂, peróxidos de prostaglandinas; TX, tromboxano; GST, S-transferasa de glutation, y GGTP, gamma-glutamil-transpeptidasa (Tomado del volumen 4/1981 de *Clinicas Médicas de Norteamérica*, con permiso de la Ed. Interamericana).

de A. Las D, E y G son endoperóxidos, de los que nos ocuparemos luego.

Estas prostaglandinas, que principalmente nos interesan, no se almacenan en los tejidos; actúan en cantidades mínimas, de nanogramos o picogramos. Hasta hace poco los productos con los cuales se trabajaba eran impuros, con mezcla de compuestos muy diversos. Actualmente se han sintetizado varias prostaglandinas y otros derivados del ácido araquidónico (muchos centenares), y en éste, como en muchos otros campos, se ha comprobado que un cambio mínimo de estructura significa una actividad fisiológica totalmente diferente, incluso invertida.

Las lipoxigenasas se encuentran principalmente en plaquetas, leucocitos y macrófagos alveolares, bazo y quizá en muchos otros órganos. Las cicloxigenasas sobre todo en células cebadas y basófilos, así como en las paredes de los vasos. Todos los derivados se producen *in situ*, por eso han recibido el nombre de auto-cooides (para distinguirlos de las hormonas, que actúan lejos de su lugar de producción).

Entre los excitantes de la producción de prostaglandinas (y de algunos otros derivados del ácido araquidónico) están las bradicininas y calidinas, polipéptidos precursores de las calcireínas. Las cininas, la angiotensina II y la noradrenalina estimulan el paso de ácido araquidónico a prostaglandinas.

Entre los inhibidores comprobados de la síntesis de prostaglandinas están los corticosteroides, los analgésicos antitérmicos como la aspirina y, principalmente, la indometacina. Diversos anestésicos locales inhiben las fosfolipasas y, en consecuencia, impiden la liberación de ácido araquidónico y la consiguiente formación de sus derivados. (Fig. 2).

Nos está plenamente aclarada la acción de cada uno de los muchos derivados del ácido araquidónico, y probablemente transcurrirá mucho tiempo antes de lograrse; sobre todo por la diversidad y, frecuentemente, los efectos opuestos de tantos productos similares. Por lo tanto, vamos a resumir brevemente la intervención de los mejor conocidos sobre los diversos aparatos.

Aparato genitourinario. En él es donde primeramente se apreció la importancia de estos ácidos grasos, que recibieron en consecuencia el nombre de prostaglandinas, ya que en próstata y vesículas seminales se sintetizan en gran cantidad, sin que su papel exacto esté bien definido. Las prostaglandinas principales contraen la fibra muscular uterina en todo momento (la oxitocina sólo con intensidades diversas, en relación sobre todo con la gestación). Algunos autores insisten en que el parto es desencadenado por prostaglandinas. Y es bien conocido el empleo de prostaglandinas para provocar aborto.

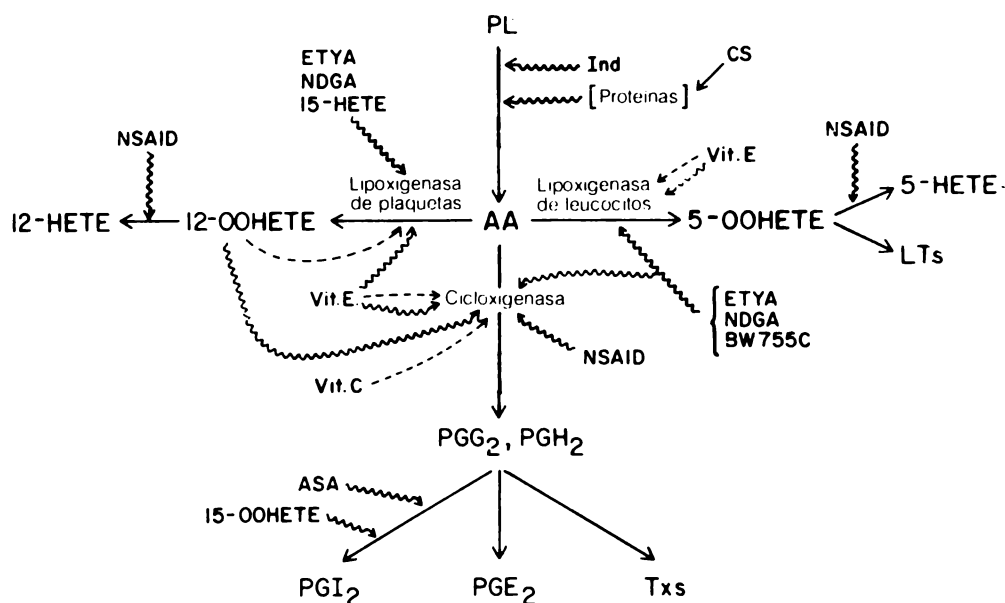


Fig. 2. Regulación endógena y farmacológica del ácido araquidónico. Ind, indometacina; CS, corticoesteroide; NSAID, drogas antiinflamatorias no esteroideas; Vit, vitamina; ETYA, ácido 5, 8, 11, 14 eicosatetraenoico; NDGA, ácido nordihidroguayarático; AS, aspirina. Las flechas sólidas indican liberación o generación, las flechas con trazos, estimulación, y las flechas onduladas, inhibición. Las demás siglas son las mismas que se indican en la figura 1. (Tomado del volumen 4/1981 de *Clinicas Médicas de Norteamérica* con permiso de la Editorial Interamericana).

Sistema cardiovascular. Las PGE y las PGA contribuyen netamente a la acción de las cininas; son vasodilatadoras más potentes que la acetilcolina o la histamina. Por este motivo se están empleando los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en el tratamiento del conducto arterioso permeable. Es sabido que este conducto, que desvía la sangre del ventrículo derecho hacia la gran circulación en el feto, se cierra al nacer, cuando la pequeña circulación pone a trabajar los pulmones hasta entonces independientes e inactivos para la respiración. Este cierre se diferiría —entre otras causas no conocidas— por acción de prostaglandinas vasodilatadoras. Por eso la indometacina y la aspirina son actualmente las que se han calificado de “cirugía farmacológica” del conducto persistente. En algunas series publicadas, los resultados son impresionantes; en todo caso, antes de recurrir a la intervención quirúrgica procede ensayar el tratamiento médico con inhibidores de la síntesis de estos dos productos, que frenan la acción de las ciclooxigenasas y estimulan la de las lipoxigenasas. (Cuadro 1).

Sangre. Las PGE actúan intensamente so-

bre las plaquetas, y varias PG que no son E aceleran la eritropoyesis. Es posible que en la insuficiencia renal crónica, la anemia, que invariablemente se presenta, guarde relación con la disminución de síntesis de prostaglandinas. Los tromboxanos provocan vasoconstricción y aglutinan las plaquetas; por lo tanto, es importante su acción en caso de hemorragia. La prostaglandina PGI₂, una de las más recientemente descubiertas, posee acción igual o mayor que la de la heparina (recordemos que se sintetiza en la pared vascular).

Aparato digestivo. La denominada “Darmstoff” (sustancia intestinal en alemán) de los autores germánicos, presente en la mucosa, químicamente similar a las prostaglandinas, aseguraría el tono del músculo liso intestinal. Se han obtenido receptores para prostaglandinas de estómago y parte alta del delgado; como las prostaglandinas inhiben la secreción de pepsina y ácido clorhídrico, se les atribuye cierto papel en la producción de las úlceras gastroduodenales, y modificaciones de las secreciones pancreáticas y biliares. Todas estas acciones no son bloqueadas por atropina ni por otros compuestos con intensa acción sobre

Cuadro 1. Efectos humorales primarios de productos del ácido araquidónico en reacciones de hipersensibilidad e inflamatorias

	Mediador	Vías aéreas pulmonares	Permeabilidad microvascular	Tono microvascular	Otras actividades
Vía de ciclooxigenasa	TXA ₂	Constríe	±	Aumenta	Dolor pasajero
	PGF _{2α}	Constríe las pequeñas > las grandes	Disminuye ligeramente	Aumenta	
	PGD ₂	Constríe las pequeñas > las grandes	Aumentan	Disminuye	
	PGI ₂	Constríe o dilata: depende de la concentración	Aumentan	Disminuye	
Vía de lipoxigenasa	PGE ₂	Dilata ligeramente	Aumentan	Disminuye	Dolor; poca potencia
	LTB ₄	Constríe los pequeños > las grandes; poca potencia		Disminuye	
	LTC ₄	Constríen pequeñas > mayores	Aumentan ligeramente	Aumenta	
	LTD ₄	Constríe pequeñas > grandes	Aumentan	Disminuye	

Cuadro 1. (Tomado del volumen 4/1981 de *Clinicas Médicas de Norteamérica*, con permiso de la Editorial Interamericana).

motilidad y secreción a nivel del tubo digestivo. Estudios acerca de estos puntos han permitido calificar a las prostaglandinas de "citoprotectoras", y la valoración de las eliminadas con las heces permite asegurar su intervención (en forma todavía no aclarada) en procesos inflamatorios crónicos como la colitis ulcerosa. Si los resultados han sido pocos en trastornos intestinales, son muy prometedores en el tratamiento de la enfermedad ulceropéptica; sobre todo empleando algunos derivados metilados sintéticos. (Fig. 3).

Aparato respiratorio. PGE dilata los bronquios, mientras que PGF los contrae (un caso entre los muchos de acciones opuestas a cargo de productos muy similares). En asmáticos se descubren concentraciones en sangre y en paredes bronquiales hasta 10,000 veces mayores que en personas sin asma. Probablemente desempeñe algún papel importante. En todo caso, la acción de PGE es más poderosa que la del insoproterenol.

Sistema endocrino. La mayor parte de prostaglandinas aumentan la secreción de hormona de crecimiento. Probablemente causan la rotura del folículo de Graaf y favorecen la luteólisis. Es conocida su acción sobre útero y trompas. Al modificar el metabolismo de los fosfolípidos de las membranas celulares probablemente actúen en partes muy diversas de órganos blanco de hormonas, facilitando o dificultando la acción sobre la adenilciclasa a nivel de receptores específicos.

Riñón y orina. Por micropunciones y empleando microinyecciones se ha comprobado que las PGE y las PGI aumentan la diuresis actuando sobre los túbulos. Es segura la interacción de cininógeno, angiotensina y cininas, facilitando la producción de prostaglandinas y contrarrestando la vasoconstricción causada por la angiotensina II y la noradrenalina. Diversas prostaglandinas suprimen la natruresis producida por algunos diuréticos. La acción moduladora de las prostaglandinas sobre la circulación renal y la producción de renina permite admitir una importante intervención de estos ácidos grasos en la conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos en la economía. Además, la acción adrenérgica contrarrestada por PGE intervendría en la autorregulación del tono simpático y la presión arterial, sobre todo por vía de acción sobre los riñones. (Fig. 4).

Inflamación y dolor. La vasodilatación y la estimulación de las fibras nerviosas algógenas con toda seguridad dependen de una serie de compuestos, entre los cuales los más prominentes serían las prostaglandinas. La acción analgésica de aspirina, indometacina y similares depende de que estos productos impiden la síntesis de prostaglandinas y también la de otros derivados del ácido araquidónico, como los tromboxanos. Ello explica la acción analgésica-antinflamatoria y también la inhibidora de la coagulación sanguínea. Sin embargo, procede insistir en que los preparados emplea-

dos en terapéutica inhiben estos derivados del ácido araquidónico en forma selectiva, de manera que, por ejemplo, la fenilbutazona sólo inhibiría selectivamente algunas PGE, PGF y tromboxanos, sin modificar (o aumentando) la síntesis de otras prostaglandinas. El glutatión reducido actuaría como cofactor de estas acciones, frecuentemente opuestas. El lector puede pensar que tantas contradicciones en los datos señalados son fuente de confusión; lo cierto es que sólo mencionamos hechos admitidos y probados, pero en cualquier estudio de estos derivados del ácido araquidónico todos los autores llegan a las mismas conclusiones, o sea, que estamos en camino de ir conociendo acciones de estos compuestos fisiológicos de potencia enorme, pero sólo en camino. La síntesis todavía es imposible, e imposibles

las conclusiones definitivas. Está demostrado que los bloqueadores de la síntesis de prostaglandinas PG inhiben la acción pirógena de estas PG.

Nutrición y metabolismo. Está demostrado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (por ejemplo, con indometacina o aspirina) mejora la secreción de insulina y las curvas de glucemia. Esto se ha comprobado incluso *in vitro* con cultivos de células pancreáticas. *In vivo*, la hipoglucemia estimula la producción de prostaglandinas, y la hiperglucemia la disminuye. Por este efecto, comprobado incluso en el hombre sano, se explican los ensayos de tratamiento de la diabetes sacarina con productos que aumentan o disminuyen la producción de prostaglandinas. Los resultados son equívocos, pero la influencia de diversos deri-

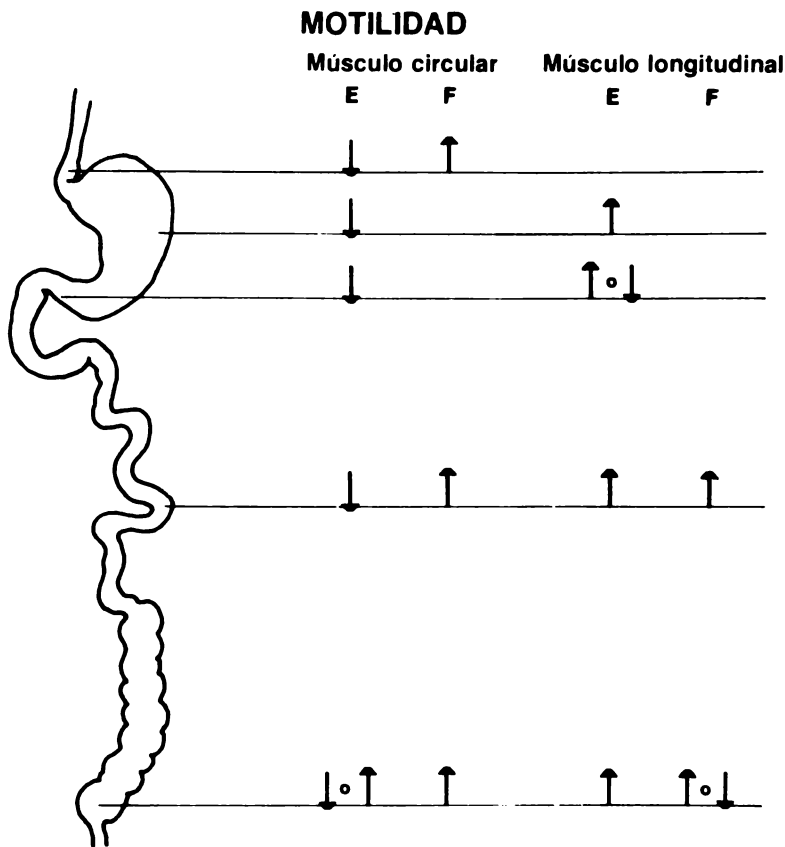


Fig. 3. Variaciones en la respuesta del músculo circular y longitudinal a la administración de prostaglandinas E y prostaglandinas F a lo largo del tubo digestivo. (Tomado del volumen 4/1981 de *Clinicas Médicas de Norteamérica* con permiso de la Editorial Interamericana).