

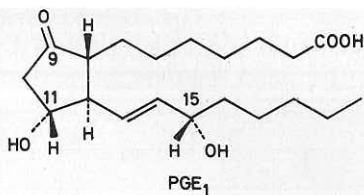
CONFERENCIA MAGISTRAL

## PROSTAGLANDINAS

ULF S. VON EULER \*

En 1935 se le dio el nombre de prostaglandina a un nuevo tipo de substancia con actividad biológica, presente en cantidades relativamente grandes en el líquido seminal humano y en las glándulas vesiculares del borrego, la cual difiere de otros compuestos similarmente activos por sus propiedades químicas de ácido soluble en lípidos. Su presencia en las glándulas del borrego permitió prepararla en grandes cantidades y, después de varios años de trabajo, se le aisló y se determinó su estructura química. Pronto se notó que la prostaglandina realmente comprendía a una familia de substancias, con las propiedades de ácidos carboxílicos de veinte carbonos con un anillo ciclopentano. Dependiendo de la sustitución en el anillo y del número de dobles ligaduras en las cadenas laterales, se han descrito 4 series, E, F, A y B, con números subescritos que indican la cantidad de dobles ligaduras con que cuentan (fig. 1). Las más activas son  $\text{PGE}_1$  (prostaglandina  $\text{E}_1$ ),  $\text{PGE}_2$  (prostaglandina  $\text{E}_2$ ) y  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (prostaglandina  $\text{F}_{2\alpha}$ ).

\* Departamento de Fisiología. Instituto Karolinska. Estocolmo.



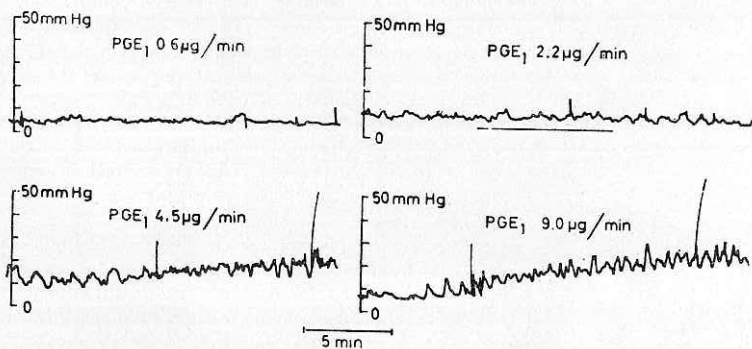
1 Estructura química de prostaglandina E<sub>1</sub>.

Son precursores de su biosíntesis los ácidos grasos no saturados, tales como el ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico (PGE<sub>1</sub>) y el araquidónico (PGE<sub>2</sub>). Se supone que las prostaglandinas se forman localmente por desdoblamiento de precursores de fosfolípidos, por acción de la fosfolipasa A, y que su transformación ulterior es efectuada por una sintetasa. Las prostaglandinas se pueden también obtener por síntesis química total.

Si bien las prostaglandinas están presentes en mayor proporción en las vesículas y el líquido seminales del hombre y en los órganos correspondientes del bo-

rrego y del mono, también se han encontrado en pequeñas cantidades en casi todos los tejidos y órganos de todos los mamíferos. Las prostaglandinas no se acumulan, sino que, aparentemente, se forman conforme se requieren y se inactivan rápidamente. Un derivado de las prostaglandinas, 15-epi-PGA<sub>2</sub>, se encuentra en grandes cantidades en la górgona *Plexaura homomalla*.

En los estudios iniciales se encontró que las prostaglandinas contraen al músculo liso en un gran número de órganos, incluyendo al útero. Sin embargo, se observó que mientras que las tiras de músculo de útero no gestante respondían a las prostaglandinas con relajación, las de útero embarazado se contraían con pequeñas cantidades del compuesto (fig. 2). Al disponerse ya de las sustancias puras, se encontró que la infusión endovenosa o la inyección intrauterina de PGE o de PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  causaba fuertes contracciones *in vivo* y originaba aborto en el útero gestante. También se demostró que durante



2 Registro de presión amniótica que muestra el efecto de dosis crecientes de PGE<sub>1</sub> sobre la motilidad del útero gestante humano (18a. semana). Se administró PGE<sub>1</sub> por infusión endovenosa continua, la cual comenzó al inicio de cada una de las curvas. Las líneas horizontales representan el tono uterino original. Fuente: Bygdeman y col.

el trabajo de parto el líquido amniótico contenía una alta concentración de prostaglandinas. Por medio de la infusión o inyección de PGE se ha podido inducir el trabajo de parto en muchos casos, con buenos resultados. En la actualidad se llevan a cabo investigaciones encaminadas a encontrar las dosis y vías de administración óptimas para provocar el aborto.

Otro efecto de gran interés, en el campo de la reproducción, es el luteostático o luteolítico, descubierto por Pharriss y Wyngarden, quienes encontraron que PGF<sub>2α</sub> causaba inhibición de la formación de progesterona en el cuerpo amarillo, capaz de ocasionar la terminación del embarazo. Esta observación les llevó a preguntarse si la luteolisina antes postulada, supuestamente producida en el útero, pudiera relacionarse con, o ser de hecho idéntica a la PGF<sub>2α</sub>. Este concepto se ha fortalecido con el descubrimiento de un sistema de contracorriente, por el cual pueden pasar compuestos de la vena uterina a la arteria ovárica. La administración adecuada de PGF<sub>2α</sub> podría así emplearse para interrumpir el embarazo en una etapa temprana.

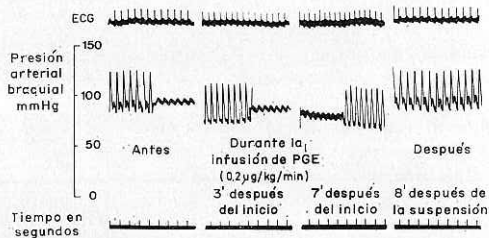
Los efectos cardiovasculares de las prostaglandinas de tipo E y A se caracterizan, generalmente, por vasodilatación y descenso de la presión arterial (fig. 3).

Esto ocurre por acción directa sobre el músculo liso vascular y aunque PGE<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> tienen una acción directa más potente que los compuestos A, los efectos de estos últimos son más notorios después de su inyección endovenosa en el hombre ya que son inactivados con menos facilidad por las enzimas pulmonares. Los compuestos F tienen poco efecto sobre la presión arterial en el hombre pero tienen discreta acción hipertensiva en el perro y otros animales. La PGF<sub>2α</sub> constriñe arteriolas y vénulas y disminuye el flujo sanguíneo regional.

Con las prostaglandinas E, F y A, se puede observar cierto aumento en la fuerza de contracción miocárdica, lo que se asocia a un aumento en la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico). Los compuestos PGE y PGA también aumentan el flujo coronario.

Hay una diferencia en el efecto de los compuestos E y F sobre la resistencia vascular pulmonar, la cual es aumentada por el compuesto F y disminuida por los compuestos A y E. Es interesante que la hipoxemia, que como se sabe causa constricción de arteriolas pulmonares, también libere PGF<sub>2α</sub> del pulmón. La PGE<sub>1</sub> puede constreñir los vasos nasales y tener efecto descongestivo de esta área en el ser humano.

3 Efecto de la infusión endovenosa de PGE<sub>1</sub> (0.2 µg./Kg./min.) sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial en un joven sano. Se muestran registros efectuados antes y varias veces después del inicio y la suspensión de la infusión. Fuente: Bergström y col.



Los compuestos PGE y PGA aumentan el flujo sanguíneo renal y la presencia de ellos en el riñón les ha atribuido un posible papel en la hipertensión arterial de origen renal.

En conjunto, se puede decir que los efectos cardiovasculares de las prostaglandinas no son particularmente notables, lo cual también se ha observado en pruebas terapéuticas en el hombre.

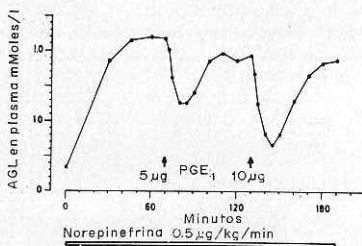
Las prostaglandinas de tipo E y F contraen el músculo liso gastrointestinal y entre los signos más notorios que resultan dos a cuatro horas después de la ingestión de dos miligramos de PGE<sub>1</sub> se encuentra el desarrollo de diarrea líquida intensa. Esto también se ha notado repetidamente, como efecto secundario, después de su administración con fines terapéuticos.

De las otras acciones de interés que estas substancias tienen sobre el músculo liso se puede mencionar la broncodilatación que causa PGE<sub>1</sub>, cuyo empleo se ha sugerido en el asma bronquial. Por el contrario, PGF<sub>2α</sub> causa broncoconstricción. Los pacientes asmáticos son muy sensibles a este compuesto y los ataques pueden precipitarse aun con dosis muy pequeñas. De hecho, se ha considerado que la liberación de este compuesto puede estar implicada en la patogenia del asma.

Un efecto de PGE que puede tener importancia terapéutica deriva de su acción inhibitoria sobre la secreción gástrica. Robert, Nezamis y Phillips observaron que la administración de PGE<sub>1</sub>, en dosis de 1 μg./kg./min., reduce la respuesta secretora a la histamina y a la comida en el perro. La PGA<sub>1</sub> tiene efecto semejante, pero no ocurre lo mismo con PGF<sub>2α</sub>. La PGE<sub>1</sub> tiene una acción protectora sobre la úlcera gástrica inducida experimentalmente en la rata.

Se ha observado un efecto de las prostaglandinas de tipo E sobre la movilización de ácidos grasos, lo cual ha llevado a un mejor conocimiento de sus mecanismos de acción. La liberación de ácidos grasos es incrementada, tanto *in vitro* como *in vivo*, por la norepinefrina, la corticotrofina y otras hormonas; sin embargo, en presencia de PGE este efecto es inhibido (fig. 4). Ya que las hormonas parecen actuar por medio del aumento de formación de AMP cíclico, se ha concluido que PGE actúa inhibiendo la adenilciclasa, que transforma al adenosin trifosfato en AMP cíclico. La acción del AMP cíclico no es inhibida directamente por PGE. Los compuestos PGF tienen poca acción en este respecto.

Las acciones de las prostaglandinas sobre el sistema nervioso central y periférico son múltiples e indican en varias circunstancias una función moduladora fisiológicamente importante. Se ha demostrado la presencia de prostaglandinas tanto en el sistema nervioso central como en los nervios periféricos, en donde y de donde pueden ser formadas y liberadas por diversos estímulos.

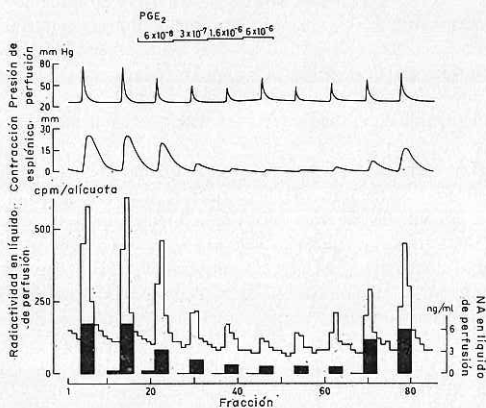


4 Efecto de la administración de 5 y 10 μg. de PGE<sub>1</sub> sobre la concentración de ácidos grasos libres (AGL) en plasma, durante la infusión de norepinefrina (0.5 μg./Kg./min.) en un perro anestesiado. Fuente: Bergström y col.

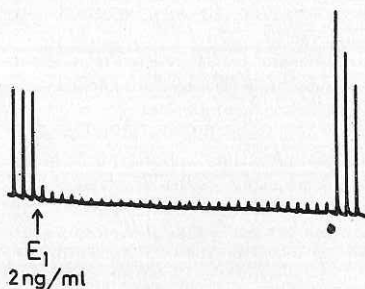
Horton ha descrito las acciones de las prostaglandinas sobre el sistema nervioso central. Él observó un efecto sedante de la inyección endovenosa de  $PGE_1$  en el pollo y notó estupor después de la inyección intraventricular en el gato, mientras que los compuestos PGF fueron menos activos. También se notó facilitación de los reflejos espinales. Los estudios de microiontoforesis han mostrado efectos opuestos, estimulación e inhibición, sobre la actividad neuronal en el tallo cerebral. Con métodos similares, Hoffer y col. han mostrado un efecto bloqueador de  $PGE_1$  sobre la inhibición de las células de Purkinje cerebelosas debida a norepinefrina.

Aunque las prostaglandinas no parecen influenciar la transmisión ganglionar, se han demostrado importantes efectos sobre la neurotransmisión postganglionar de nervios colinérgicos y adrenérgicos. En el

bazo aislado, perfundido, de gato, la estimulación de los nervios esplénicos provoca aumento en la resistencia vascular, contracción de la cápsula esplénica y liberación de neurotransmisor. La adición de  $PGE$  al líquido de perfusión inhibe en forma importante estos efectos (fig. 5). Algo semejante se ha observado en el corazón aislado, perfundido, del conejo, cuando se añade  $PGE_1$  al líquido de perfusión. Más aún, la perfusión con líquido colectado del corazón estimulado permite observar una acción inhibitoria sobre la respuesta inotrópica a la estimulación, así como una reducción en el aflujo del transmisor previamente marcado. La substancia inhibitoria tiene las propiedades de  $PGE$ . Por otra parte, si la síntesis de prostaglandinas se evita con la administración de ácido 5,8,11,14-eicosateranoico, se ve un incremento en la respuesta inotrópica y la



5 Efecto de dosis crecientes de  $PGE_2$  (concentración molar) sobre el bazo aislado, perfundido, del gato, cargado con  $^3H$ -dl-NA (noradrenalina marcada). La gráfica inferior muestra la salida de radiactividad y de NA, determinada fluorométricamente, del bazo, en reposo y en respuesta a estimulación nerviosa supramáxima (200 pulsos a 10/segundo). Los registros muestran la respuesta de la presión de perfusión y de la contracción esplénica a la estimulación nerviosa. Fuente: *Hedqvist*.



6 Deferente aislado del cobayo. Estimulación postganglionar (transmural), 1/min., 25 pulsos, 10/segundo, 1 mseg. Registro isotónico. Efecto de  $PGE_1$  (2 ng./ml.). Fuente: Hedqvist y von Euler.

liberación de transmisor como resultado de estimulación. Estos experimentos parecen indicar que las prostaglandinas se forman y liberan durante la estimulación de nervios adrenérgicos. Con ello pueden ejercer una acción de modulación o de freno en los efectos estimuladores sobre el órgano efector.

El efecto inhibitorio de PGE sobre la estimulación de los nervios adrenérgicos es particularmente notable en el deferente aislado del cobayo, el cual tiene una abundante inervación adrenérgica. Concentraciones mínimas de  $PGE_1$  (menores de 1 ng./ml.) inhiben la contracción provocada por estimulación adrenérgica postganglionar (transmural) (fig. 6). Este efecto es causado por la inhibición de la liberación de transmisor ya que el efecto contráctil de la norepinefrina exógena no sólo no se inhibe sino que se aumenta con la administración de  $PGE_1$  y  $PGE_2$ . En

cambio, grandes dosis de estos compuestos (40 ng./ml.) producen contracción del deferente por acción directa sobre las células del músculo liso. En contraste con la inhibición con dosis pequeñas, este efecto se bloquea por medio del antagonista SC-19220. Con la estimulación prolongada se liberan compuestos PGE hacia el líquido del baño en que se coloca el deferente y a esto se debe, en gran parte, la declinación gradual en la respuesta mecánica del órgano a la estimulación.

Recientemente se ha demostrado que la indometacina inhibe, o evita, la síntesis de prostaglandinas *in vitro* e *in vivo*. Asumiendo que la liberación fisiológica total de norepinefrina se inhibe por las prostaglandinas, parecería posible que la inhibición de la formación de prostaglandinas aumentara la excreción de norepinefrina en orina. En ratas en reposo la indometacina no influenció la excreción de este transmisor, pero cuando se expuso a los animales al frío, lo que aumenta la actividad adrenérgica, este fármaco aumentó notablemente la excreción de norepinefrina.

Estas observaciones apoyan claramente lo sugerido por Hedqvist, de que las prostaglandinas del tipo E, mas no las de tipo F, además de tener otras acciones, actúan como moduladores de la actividad de los nervios adrenérgicos reprimiendo la liberación del transmisor.

De este modo, las prostaglandinas pueden ejercer un efecto regulador general, el cual, de ser también aplicable al sistema nervioso central, parece tener un gran significado fisiológico.