



Farmacología prostaglandinas

Mabel Valsecia_ Farmacología- Medicina- UNNE



Eicosanoides: Prostaglandinas

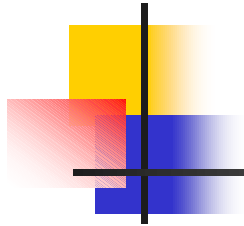
Derivados de ácidos grasos poliinsaturados de 20C, que son liberados de los fosfolípidos de las membranas por la FosfolipasaA2, ante estímulos físicos o químicos

- Los 2 grupos de eicosanoides más importantes son las Prostaglandinas y los leucotrienos, cuya reacción es catalizada por las cicloxigenasas y lipoxigenasas
- Reacciones enzimáticas o no convierten en PGS y LTs



Eicosanoides: Prostaglandinas

- **serie 1 o PG1** derivan del ácido 8,1,14 EICOSA-TRIENOICO (ácido bishomo-gamma-linoleico), tienen tres uniones dobles.
- **serie 2 o PG2** derivan del ácido 5,8,11,14 eicosatetraenoico o ácido araquidónico (4 uniones dobles).
- **serie 3 o PG3** derivan del 5, 8, 11, 14, 17 eicosa-pentaenoico.
- **AA es el + abundante en el hombre → predomina la serie 2.**
- **Las series 1 y 3 son importantes en animales marítimos, y en esquimales**



- **La cicloxigenasa o prostaglandinsintetasa y la lipoxigenasa** son enzimas microsomales que catalizan la inserción de O₂ en varias posiciones en el ácido araquidónico libre
- Si el ácido araquidónico es sustrato de la **cicloxigenasa** se produce la cascada de prostaglandinas
- Si actúa la **lipoxigenasa** se producen leucotrienes



COX1-COX2

- La COX1 es **constitutiva** y está presente en la mayoría de las células del organismo
- la COX2 es una enzima **inducida** por citokinas, factores de crecimiento, factores séricos.
- **COX 1** sería la responsable de las funciones basales dependientes de prostanoïdes
- **COX2** se induciría en procesos inflamatorios y puede ser inhibida por glucocorticoides como la dexametasona y por inhibidores selectivos como celecoxib, rofecoxib
- COX2 estaría en el cerebro como enzima constitutiva.



COX1-COX2

- COX 1: funciones basales dependientes de prostanoïdes
- COX2: se induce en procesos inflamatorios y es inhibida por glucocorticoides como la dexametasona y CELECOXIB Y ROFECOXIB
- Los corticoides inducen la síntesis de lipocortina que es inhibidora de la fosfolipasa A2, la que inhibe la síntesis de PGs y Lts., aunque también pueden inhibir la COX2.
- COX 1 presente en todas las células, excepto el eritrocito.
- A través de la enzima cicloxigenasa 1 los ácidos grasos precursores se oxigenan y ciclizan, formando los endoperóxidos cíclicos llamados PGG2 y PGH2.



COX1-COX2

- Las isomerasas varían de un tejido a otro, pulmón y bazo toda la gama PGS, otros tejidos no.
- Plaquetas TXA₂: agregante plaquetario intravascular, contrae músculo liso de arterias y bronquios. Induce fenómenos trombóticos
- Célula endotelial PGI₂: antiagregante, vasodilatadora, citoprotectora gástrica y duodenal y en aparato yuxtaglomerular libera renina. Inhibe la cardiopatía isquémica
- Mastocitos PGD₂: procesos alérgicos, broncoconstricción, dolor, vasodilatación y leve efecto antiagregante.
- Riñón, útero, intestino, PGE₂: vasodilatación, natriuresis, diuresis, y antagoniza los efectos presores AII y NA.
- PGF_{2a} es vasoconstrictora y es producida por la mayoría de los órganos = que PGE₂.



COX2

- **COX2**: en escasa cantidad en pulmón humano normal y en membranas fetales.
- Constitutiva en cerebro en funcionamiento neuronal, en homeostasis renal, en vesículas seminales y en útero.
- Ante estímulos, la expresión y actividad de **COX1** puede ser 2-3 veces y **COX2** puede ser 20-80 veces en reacción inflamatoria.
- Las endotoxinas inducen **COX2** en monocitos y macrófagos.



COX2

- **COX2**: Líquido sinovial artritis reumatoidea y osteoartritis en cél. mononucleares, endoteliales y subsinoviales fibroblastos-like.
- **COX2** durante la ovulación y en el parto.
- Sobreexpresión de COX2, pero no COX1 en el cáncer de piel en el ratón y en el cáncer colorectal en el ser humano.



Prostaglandina E1 y protección coronaria del etanol

- PGE1: efecto antiagregante plaquetario y vasodilatadora coronaria.
- La ingesta de etanol (que produce ccts de 30-300mg/100 ml) da lugar a un incremento dosis-dependiente de PGE1,
- La PGE1 procede del ácido dihomogammalinolénico, cuya formación depende de la ingesta de ácidos grasos esenciales.
- En países con consumo elevado de vino se tienden a consumir más grasas poliinsaturadas. (Francia)
- Este sería uno de los tantos factores por los cuales el vino es protector de la cardiopatía.

Lancet 1979, 1:1404.



PGs- AINEs y efectos indeseados

PGE₂, D₂ e I₂: potentes vasodilatadores, moduladores en la hemodinamia renal

Son importantes en: enfermos con - de vasoconstrictores: angiotensina II, noradrenalina o ADH (ICC, cirrosis+ascitis, depleción de volumen por diuréticos, restricción de sal y síndrome nefrótico).

También en: edad avanzada, enfermedades renovasculares, LES y gota.

Los AINEs: inhiben vasodilatación compensadora y se favorece la lesión renal.

BMJ, 1986, 292: 1621-1622

Formas o mecanismos:

- 1) Generalmente la IRA es reversible.
- 2) Si también hay hiperpotasemia → PGs → liberación de renina → inhibición de la síntesis de PGs → hipoaldosteronismo hiporreninémico → >hiperpotasemia (=problema c/diuréticos ahorrad.K+ o suplemK+)
- 3) Necrosis papilar renal
- 4) Nefritis intersticial aguda y
- 5) síndrome nefrótico por mecanismos -conocidos.
- 6) AINE respuesta diurética a los diuréticos del asa y respuesta hipotensora a las tiacidas



Misoprostol

Lancet2001, 358: 682-683

Análogo termoestable de la PGE1 activo por vía oral.

Comercializado para el tratamiento de la úlcera péptica, no aprobado para la hemorragia puerperal ni para ninguna otra indicación relacionada con la gestación en EEUU.

+ 200 ECC demuestran que puede tener varias indicaciones:

- Interrupción electiva de la gestación
- Preparación cervical para el parto u otros procedimientos intrauterinos
- Inducción del parto y el tratamiento de la hemorragia postparto

EEUU: el fabricante es acusado de limitar su uso para evitar las demandas por responsabilidades - se sospecha que los médicos lo usan para indicaciones no autorizadas.

ECC con 9000 pacientes/Grupo Colaborativo de la OMS: empleo en la profilaxis de la hemorragia postparto. (realizado en grandes hospitales en todo el mundo) demuestra que una dosis de 600 µg de misoprostol era menos eficaz y/+ efectos adversos 10U de oxitocina iv o im,

En situaciones en que los oxitócicos no están disponibles, el misoprostol puede ser una alternativa a la profilaxis de hemorragia postparto.

Datos disponibles: → eficacia y seguridad p/ interrupción de la gestación no planificada, (en sitios donde el aborto en condiciones seguras está limitado, da lugar a casi 100.000 muertes maternas cada año → **ventajas sobre el aborto clandestino (infección y hemorragia, pueden producir la muerte)**)



Misoprostol

- Misoprostol asociado a mifepristona para la interrupción voluntaria de la gestación (Lancet, 2001. 357: 1402-1405 Ann Pharmacother, 2001, 35: 707-719)
- Amenorrea de 49 días como máximo.
- Eficaz en un 92-95%
- 3-5% aborto incompleto que requiere cirugía
- 1-2% la gestación no se interrumpe.
- Mifepristona+misoprostol efectos indeseados: hemorragia, infección, y riesgo de consecuencias emocionales a largo plazo

Misoprostol

- ECC s/interrupción de la gestación durante el segundo trimestre: Misoprostol por vía intravaginal= eficacia que la PGE2-más fácil de aplicar y < incidencia RAM (N Engl J Med. 1994, 331: 290-293) (Mola hidatiforme, feto muerto)
- Casos y Controles (Brasil) comparó frecuencia uso misoprostol durante el primer trimestre del embarazo y malformaciones congénitas, OR= 29,7 (IC95%, 11,6-76). N Engl J Med 1998,338:1881-1885.



PG E2: inducción del parto

BMJ 1999, 318: 995-998

- 1994-95: métodos p/inducción del parto en el UK = Pgs 75% de los casos, otros fármacos 10% (oxitócicos), cesárea electiva (6-7%), ruptura de membranas o bien ruptura de membranas más fármacos.
- La PG > uso=E2a, (1-2 mg en gel) absorbida a la circulación general a través del epitelio vaginal o cervical, y vuelve al útero a través de la circulación general.
- Se debe permanecer al lado de la parturienta durante 20-30 min. por si ocurre una excesiva reacción uterina

Dinoprostona: inducción del parto

BMJ 1999,318:995-998 -- Med Clin (Barc) 2000, 115:518

- Dinoprostona endocervical en gel: dilatación y maduración del cuello uterino, previa a inducción del parto, en mujeres con embarazo a término o al comprobar la madurez pulmonar fetal en pacientes con condiciones desfavorables para la inducción.
- Constituye el medio más utilizado para favorecer la maduración cervical. RAM: alteraciones del ritmo cardíaco fetal, bradicardia fetal, náusea, vómito y diarrea en la madre, hiperestimulación uterina, rotura uterina y fiebre.



Prostaglandinas e hipertensión pulmonar primaria

NEJM. 2000, 342:1866-1870 Lancet, 2002, 360:

- **EPOPROSTENOL** (PGI₂) infusión venosa continua: efectivo en HPP (desventaja: catéter venoso permanente) 3 años la sobrevida(80%) y al doble tolerancia ejercicio
- **ILOPROST** aerosol, análogo de PGI, alternativo (ECC)
Resultados: 12 m.tto, Distancia recorrida 6 min de 278 a 363 m (p<0,001)
Presión arterial pulmonar 1/2 de 59 a 52 mmHg (p=0,006),
Vol.cardiaco de expulsión de 3,8 a 4,4 litros/min (p=0,02)
Resist.vascular pulmonar ↓ de 1205 a 925 din•seg•cm (p<0,001).
Tratamiento a largo plazo iloprost aerosol: seguro, efectos sostenidos s/capacidad de ejercicio y hemodinamia pulmonar en pacientes con HPP (HPP es una enfermedad rara con una incidencia de 6/millón)

Latanoprost = glaucoma

Fielder,AR; Bentley,C; Moseley,MJ (1999): Ophthalmology. BMJ 318, 717- 720. 720.

- Ag.selectivo PGF2 α - \uparrow salida de humor acuoso a través de los tejidos de la úvea y la esclerótica- \uparrow flujo y cortocircuita el drenaje que está obstruido
- Puede producir pigmentación del iris, hiperemia conjuntival y depósitos corneales. Agravamiento del asma y bronsoespasmo
- Nuevos Ag. PGF2 α : bimatoprost y travoprost
- Fármacos para el tratamiento del glaucoma mecanismos:**
- Bloqueadores β -adrenérgicos(timolol), \downarrow producción H.acuoso
- Agonistas colinérgicos muscarínicos (pilocarpina): \uparrow flujo de salida de H. acuoso
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida): \downarrow producción H.acuoso
- Ag.adrenérgicos (brimonidina, adrenalina, dipivefrina) \downarrow la resistencia al flujo de salida delH.acuoso y también su producción.
- Ag. selectivos PGF2 α (latanoprost): \uparrow flujo salida H.acuoso



Disfunción eréctil

Prescriber's Journal 2000,40: 49-58.

- Alprostadil (PGE1) por vía intrauretral o intracavernosa
- Testosterona: sólo en déficit demostrado.
- Sildenafil (contraindicado con nitrito de amilo ("poppers").
- Otros: fentolamina, apomorfina y pentoxifilina (en estudio,ECC).
Yohimbina no es superior al placebo

Causas más frecuentes

- **A) Orgánicas:** diabetes, enfermedad vascular generalizada, HTA y antihipertensivos, enfermedades neurológicas EM y lesión medular, traumatismo con lesión nerviosa o vascular (fractura de pelvis, prostatectomía radical, resección abdominoperineal) e hipogonadismo.
- **B) Medicamentos:** ATD tricíclicos, IMAO, fenotiacinas, BZD, butirofenonas, diuréticos, cimetidina, finasterida, estrógenos y antiandrógenos

Tratamiento: depende de la causa y del paciente

Análogos Prostaglandinas

- PGE:

Alprostadil: ductus permeable, impotencia, oclusión arterial (Raynaud)

Misoprostol: UGD, Inducción Parto, Px Hemorragia postparto, aborto

Dinoprostona: oxitócito, facilita maduración del cervix

- PGI2:

Epoprostenol: antiagregante, circulación extracorporea, diálisis (???)

- PGF2alfa:

Latanoprost: glaucoma

Antagonistas Prostaglandinas y leucotrienes

■ Anticiclooxigenasa:

Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos: dolor, fiebre, inflamación, antitrombótico...

■ Antileucotrienes:

Zileutón: (antag.5-lipoxigenasa) colitis ulcerosa (??)

Zafirlukast, montelukast: (antagonistas LTD4) → asma

Reproductive consequences of

COX-2 inhibition. Lancet 2001, 358, 1287-1288.

COX-1 es constitutiva en todos los tejidos y regula acciones de las prostaglandinas.

- **COX-2** es inducida en las células inmunitarias y en otros tejidos que participan en acontecimientos inflamatorios, piréticos y trombogénicos durante la inflamación.
- Procesos reproductivos como: ovulación, fertilización, implantación, decidualización y el parto dependen de interacciones entre receptores de PGS
- AINEs: pueden inducir esterilidad en ratones normales.
- Los ratones sin gen de la COX-1 son fértiles, pero su parto se retrasa.
- Si carecen del gen de la COX-2 hay poca ovulación (en N° de huevos), baja tasa de fertilización, incapacidad para la implantación y decidualización incompleta; que se superan con administración de PGS
- Casos de infertilidad humana: piroxicam, naproxeno y diclofenac, con restauración al suspender el uso de los mismos
- ECC estudió **rofecoxib** sobre la función ovárica: rofecoxib → retraso de la ruptura folículo, de +48 h después del pico de LH. La suspensión → normalidad.
- Implicaciones clínicas s/fertilidad humana: inhibición COX-2 podría afectar la fertilización, la implantación y el mantenimiento de la gestación, también ovulación



AINEs: Implicancias clínicas s/fertilidad humana

La liberación del huevo a partir de un folículo ovárico formado es desencadenada por la LH, la cascada de mediadores de la ovulación es análoga a un proceso inflamatorio.

- Inducen citokinas: IL1 y FNTalfa, permeabilidad vascular por la renina, la bradicinina y PAF, y se reclutan leucocitos en ovario.
- Activadores de histamina, metaloproteinasas y plasminógeno son sobrerregulados para coordinar la maduración y liberación del oocito.
- PGs E2 y F2alfa son críticas en este proceso.

Importancia clínica para mujeres que intentan una gestación y toman AINEs clásicos o selectivos COX-2.

- Podrían impedir ovulación o retrasarla, sin alterar ccts progesterona (marcador de la ovulación muy usado)
- El folículo luteinizado y no roto puede ser descubierto sólo por ecografía seriada de la LH hasta el momento de ovulación.
- La infertilidad parece ser reversible al cabo de unas semanas.
- las mujeres que deseen un embarazo deben evitar estos fármacos o reducir dosis,
- No se sabe si inhib.COX-2 tienen otros efectos sobre la reproducción humana¹