

MEDICINA AL DIA

LAS PROSTAGLANDINAS Y SUS ANALOGOS

Dr. Isaac Brito y Dra. Ana A. Herrera Diloné

Del Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Luis E. Aybar, Santo Domingo, Republica Dominicana

El desarrollo de análogos de las prostaglandinas en Europa, para ser usados como abortivos y su diseminación para estos fines en varios países del mundo, incluyendo la Republica Dominicana, ha motivado gran interés en estas sustancias.

Las prostaglandinas (PG) son sintetizadas en la próstata y fueron identificadas inicialmente en el esperma humano, posteriormente lo fueron en los pulmones y el timo y se demostró que el estímulo de el tejido nervioso y las suprarrenales desencadenaba la liberación de ellas.

Las prostaglandinas son ácidos grasos de 20 carbonos (C₂₀) contenido en un anillo ciclopentano. El ácido graso patrón ha recibido el nombre de ácido prostenoico; ellas difieren una de otra en el número y posición de la doble ligadura y de las substituciones en el grupo hidroxylo.

Se agrupan en varias clases designadas por letras. Las prostaglandinas de las letras E y D son hidroxiacetonas, las F₂ son 1-3 dioles. La PGA y PGB son cetonas insaturadas originadas durante procedimientos de extracción de la PGE₁, no en forma biológica. La PGI₂ tiene estructura en doble anillo, con un segundo anillo agregado a un ciclopentano, formando un puente de oxígeno entre los carbonos 6 y 8. Los tromboxanos tienen un anillo oxano de 6 miembros, en vez de un ciclopentano.

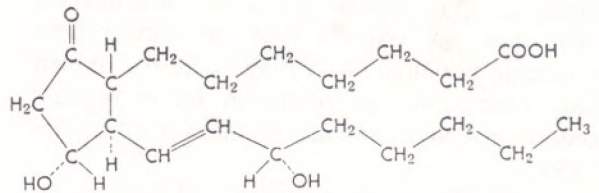
Tanto la prostaciclina, los tromboxanos como las PGE y PGD son derivados de las endoperoxidasas cíclicas PGG y PGH

quimicamente inestables, primer escalón en la vía de la ciclooxigenasa.

En la figura No. 1 mostramos la estructura de la Prostaglandina E₁.

FIGURA No. 1

PROSTAGLANDINA E₁
11a,15-a -dihidroxio-9-keto-13 trans ácido prostenoico



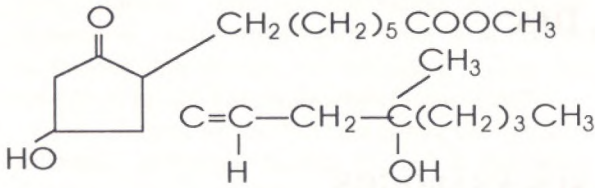
Las clases principales de PG se enumeran con el suscrito 1,2 o 3 indicando el número de dobles enlaces en sus cadenas laterales, siendo la más importante en los mamíferos la serie 2. El misoprostol, análogo de la PGE₁, se distingue de esta por la presencia de dos radicales metil en sus cadenas laterales.

FARMACOCINETICA

El misoprostol es bien absorbido en el tracto gastrointestinal, alcanzando su concentración máxima en plasma a los 30 minutos. No se acumula en el plasma, siendo su vida media plasmática menos de dos horas. Se ha observado niveles plasmáticos disminuidos

FIGURA No. 2

MISOPROSTOL



cuando el medicamento se toma con alimentos.

La unión a proteínas séricas es menor al 90% independientemente del rango terapéutico, sin acumularse en los glóbulos rojos. El principal metabolito del misoprostol es el ácido de misoprostol, con igual actividad biológica.

El catabolismo de las PG ocurre en dos tipos de reacciones, una rápida, catalizada por enzimas específicas ampliamente distribuidas, donde las PG pierden la mayor parte de su actividad biológica y una más lenta, la oxidación de los metabolitos por B, u- oxidación de ácidos grasos. Esta vía catabólica incluye la oxidación de ácidos del grupo 15-OH acetona por la PGDH (deshidrogenasa), la 15-ceto reducción a 13-14 dehidroderivado (por la PG AB-reductora) y luego la B y u oxidación de las cadenas laterales, originándose un ácido dicarboxílico polar que se excreta por la orina como metabolito principal de la PGE₁ y PGE₂. Si bien estas reacciones se producen en el hígado, aparentemente no hay efecto sobre el citocromo P-450.

El 73% de la excreción del misoprostol es por la orina; se excreta un 15% en las heces y 56% del total se excreta por la orina en las primeras 8 horas. Se desconoce si se excreta o no por la leche humana.

MECANISMO DE ACCION

Se explica por la presencia de un número de receptores característicos que median en sus acciones.

Basado en estudios de ligadura-unión y del patrón de efectos y las potencias relativas de agonistas naturales y sintéticos, así como de antagonistas selectivos, se han clasificado los receptores en cinco tipos principales, denominándose en relación con la prostaglandina para la que tiene mayor afinidad aparente: DP (PGD), FP (PGF), IP (PGI), TP (TXA₂) y EP

(PGE). Estos últimos se subdividen en EP₁ (contracción del músculo liso), EP₂ (relajación de músculo liso).

Estos receptores están ampliamente distribuidos en forma heterogénea. Por ejemplo Wheeldon y Valdey¹ describen la presencia de receptores EP₂ en el neutrófilo humano y demostraron la inhibición de la liberación de LTB₄ por el misoprostol, considerado como un EP₂/EP₃ agonista. Keith y col identificaron receptores de EP₁ saturables, de alta afinidad, en preparaciones de mucosa intestinal canina y membrana muscular, sin afinidad para la PG₁ y PGF, pero sí para la PGE y PGE₂.

Recientemente Molderings, Molinowski y Schlicken² estudiaron la inhibición de la liberación de noradrenalina en la vena cava de la rata, sugiriendo su estudio que las fibras nerviosas simpáticas post-ganglionares de dicha vena están dotadas de receptores EP₃ presinápticos, los receptores de los prostanoides están acoplados a mecanismos efectores a través de proteínas C. La acción prostanoide se asocia a dos sistemas de segundos mensajeros: estimulación de la fosfolipasa C (incremento en la formación de inositol-1,4,5-trifosfato, conllevando aumento del Ca⁺ citosólico y de diacilglicerol).

Las PGE se han caracterizado por actuar activando la adenilciclase en una forma dosis dependiente³. Aun no hay antagonistas poderosos de las prostaglandinas, si bien se describen varios antagonistas prostanoides y no prostanoides del TXA₂.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

Por la amplia distribución de los receptores PG, las acciones farmacológicas de las prostaglandinas se ejercen sobre varios sistemas.

Sistema cardiovascular.-

Las PGE son vasodilatadores poderosos en la mayor parte de los lechos vasculares, incluyendo arteriolas, precapilares, esfínteres y vénulas post capilares.

Las grandes venas no son afectadas por las PGE, aunque ya mencionamos en este trabajo el hallazgo de Molderings² y col en vena cava de rata. La presión arterial disminuye en respuesta a las PGE y el flujo sanguíneo aumenta en la mayoría de los órganos con aumento del volumen minuto cardíaco.

Sangre.-

La PGE₂ inhibe la diferenciación de

linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos humorales, así como la proliferación de linfocitos y la liberación de linfoquinas por los T sensibilizados.

Musculo liso.-

En general los músculos bronquiales y traqueales son relajados por la PGE. Tanto la PGE como la PGE₂ pueden producir broncodilatación administradas en aerosol a pacientes asmáticos. Sin embargo el efecto producido, aunque estadísticamente significativo, fue mucho menor al de la infusión de aminofilina IV.

El musculo uterino no grávido es relajado por las PGE, bajas concentraciones de PGE₂ producen una contracción uniforme de las tiras uterinas de mujeres grávidas; la PGI₂ y altas concentraciones de PGE₂ producen relajación. La infusión IV de PGE₂ o PGF₂ a mujeres grávidas, produce un aumento del tono uterino dosis dependiente y a medida que progresa el embarazo la respuesta a la PG aumenta.

El musculo gastrointestinal longitudinal se contrae por la acción de la PGF y PGE, mientras que el musculo circular relaja en respuesta a la PGE y se contrae en respuesta a la PGF. Las PG reducen el tiempo de tránsito intestinal, reportándose diarrea, cólicos, reflujo biliar después de su administración oral.

Soffer y Laurspach³, midieron el efecto del misoprostol en la actividad motora postprandial duodenoyeyunal y el tránsito orocecal en voluntarios sanos, concluyendo que es profundo el efecto y que el tránsito intestinal acelerado es parcialmente explicable por los cambios inducidos en la motilidad.

Secreciones gástricas e intestinal.

Las PGE y PGI₂ inhiben la secreción gástrica de ácido estimulada por alimentos, histamina o gastrina por acción directa sobre las células secretoras. Aumentan la secreción mucosa en estómago e intestino delgado.

El aumento en la secreción duodenal de bicarbonato por el misoprostol es un hecho bien comprobado.⁴ Este medicamento no influye en las concentraciones de péptidos intestinales reguladores (enteroglucagón, colecistocina, insulina, bombesina, etc), de modo que su acción es directa, ayudando a mantener la integridad de la mucosa gástrica.

El misoprostol reduce el daño vascular gástrico inducido en ratas por chili⁵ y sana las ulceraciones microscópicas producidas por gran variedad de agentes ulcerogénicos, incluyendo la indometacina⁶, ejerce un efecto

citoprotector, incrementando además la proliferación celular y el fenómeno de adaptación a los agentes injuriantes⁷.

Riñon.-

La infusión directa de PGE₁ y PGE₂ en las arterias renales caninas produce aumento del flujo sanguíneo renal y provoca natriuresis, kaliuresis y diuresis, sin efectos en la filtración glomerular. En la experiencia de Wilkie⁸, aunque el misoprostol solo, no influye en la filtración glomerular, si se administraba con indometacina se producía un aumento en la filtración glomerular en sujetos sanos. La PGE produce secreción de renina de la corteza renal e inhibe la reabsorción de cloruro en la rama ascendente de asa de Henle. Las PG, incluso el misoprostol, han demostrado efecto citoprotector, no solo a nivel de epitelio gastrointestinal, sino también en el epitelio tubular renal sometido a hipoxia.

Sistema nervioso.-

Se ha propuesto la liberación de PGE₂ como explicación de la génesis de la fiebre inducida por pirógenos. Las PGE producen dolor al ser inyectadas por vía intradérmica, pues sensibilizan las terminaciones nerviosas aferentes, disminuyendo el umbral de los nociceptores.

Sistema endócrino y metabólico.-

La administración sistémica de PGE₂ aumenta las concentraciones de ACTH, GH, prolactina y gonadotropinas en plasma. Las PGE in vitro inhiben la tasa basal de lipólisis del tejido adiposo y tienen algunos efectos semejantes a la insulina y a la hormona paratiroidea. Tienen una actividad osteolítica potente.

Piel.-

Estudio reciente de Malkinson y col concluye que las PG protegen los folículos pilosos de las radiaciones.

USOS TERAPEUTICOS

Actualmente el principal uso del misoprostol es la prevención de las úlceras asociadas al tratamiento prolongado con drogas tales como la aspirina y antiinflamatorios no esteroides. Ha sido extensamente estudiado en diversas enfermedades reumatológicas como artritis crónica juvenil⁹⁻¹⁰, osteoartritis¹¹, artritis reumatoidea (de Melo Gomes)¹², espondilitis anquilosante y tendinitis-bursitis del hombro.¹³

En Italia se ha estudiado el uso del misoprostol junto a antiinflamatorios no

incompleto.¹⁸ La vía de administración había sido oral (65%), vaginal (6%) o ambas (2%); el motivo principal de consulta era sangrado transvaginal.

REACCIONES ADVERSAS

La más común es la diarrea, de modo que el misoprostol debe usarse con precaución en caso de enfermedad intestinal inflamatoria¹⁹. Distensión, dolor abdominal, náusea, se ha presentado más frecuentemente en pacientes con tratamiento diclofenac/misoprostol que en pacientes con diclofenac solo. Con menor frecuencia se ha reportado cefalea, vértigo, oligomenorrea, dismenorrea, trastornos menstruales, pero no se ha demostrado una relación causa-efecto.

Es necesario mencionar el efecto vasodilatador periférico, que puede conllevar a hipotensión y agravamiento de la insuficiencia coronaria de los ACV.

Según la información provista por el laboratorio fabricante, "los efectos del misoprostol sobre el desarrollo del feto humano no se conocen hasta la fecha". No existe evidencia a la dosis que consume un ser humano durante 21-24 meses. No se demuestra efecto citotóxico o teratogénico, excepto un ligero incremento en el número de reabsorciones de los embriones a dosis 63 veces superiores a la de los humanos.

Sin embargo, Fonseca y col²⁰ describen cinco casos de malformación en niños cuyas madres habían tomado misoprostol sin éxito con fines abortivos. La malformación consiste en un defecto localizado, asimétrico, bien circunscrito, del cráneo y cuero cabelludo suprayacente en la región temporo-frontal, que deja expuesto el cerebro y meninges, visibles a través del defecto. No había otras malformaciones asociadas y este defecto aparentemente no se había descrito antes. Tres de las cinco mujeres negaron cualquier otro intento de interrupción del embarazo, adicional a la administración oral y/o vaginal de 400-600 mg de misoprostol, en el primer trimestre del embarazo.

Schonhofer²¹, comentando el reporte de Fonseca y col, cita un caso de hidrocefalia y anomalías digitales en un niño cuya madre intentó el aborto infructuosamente con prostaglandina vaginal en el primer trimestre y menciona otros efectos tóxicos de las PGE en niños recién nacidos. Gonzalez²² también revela siete casos de deficiencias de las extremidades y secuencia de Moebius asociados al uso de

misoprostol.

La toxicidad y sobredosis de misoprostol puede ocasionar los siguientes signos y síntomas: relajación de músculo liso, diarrea, convulsiones, temblor, hipotensión, sedación, contracciones uterinas, palpitaciones.

Su tratamiento es inespecífico, de sostén, sintomático.

REFERENCIAS

- 1.- Wheeldon A, Vardwy C J. Characterization of the inhibitory prostenoid receptors on human neutrophils. *Br J Pharmacol* 1993; 108(4): 1051-54
- 2.- Molderings S, et al. Inhibition of noradrenaline release in the rat vena via prostenoid receptors of the EP 3 subtype. *Br J Pharmacol* 1992; 107(2): 352-55
- 3.- Softer E, Launspach J. Effect of misoprostol on postprandial intestinal motility and orocecal transit time in humans. *Dig-Sci* 1993; 38(5): 851-55
- 4.- Krutson L, Krutson T W, Flemstron G. Endogenous dopamine and duodenal bicarbonate secretion in humans. *Gastroenterology* 1993; 104(5): 1409-13
- 5.- Thatte U, et al. Involvement of prostaglandins in chilli induced early gastric vascular damage in adult wistar rat. *Indian Journal of Gastroenterology* 1993; 12(3): 92-94
- 6.- Empey L R, et al. Indomethacin worsens and a leucotriene pro-synthesis inhibitor accelerates mucosal healing in rat colitis. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70(5): 660
- 7.- Hermszewski R, et al. Gastroduodenal damage due to nonsteroidal antiinflammatory drugs in children. *British Journal of Rheumatology* 1993; 32(1): 69
- 8.- Wilkie M E, et al. Effects of indomethacin and misoprostol on renal function in healthy volunteers. *Clinical Nephrology* 1992; 38(6): 334-37
- 9.- Graham D Y, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis (patients taking NSAIDs.) Misoprostol Study Group. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119(4): 257
- 10.- Doherty M. The efficacy of Arthrotec in the treatment of osteoarthritis. *Scand J of Rheumatol suppl* 1992; 96: 1521
- 11.- Grazioli J, et al. Multicenter study of the safety/efficacy of misoprostol in the prevention and treatment of NSAID-induced gastroduodenal lesions. *Clin-Exp-Rheumatol* 1993; 11(3): 289-94
- 12.- De Melo Gomes J A. The safety of Arthrotec in patients with rheumatoid arthritis of osteoarthritis: an assesment of the upper gastrointestinal tract by endoscopy. *Scand J Rheumatol suppl* 1992; 96: 23-31

- 13.- Zuinen C. Diclofenac/misoprostol vs diclofenac placebo in treating acute episodes of tendinitis/bursitis of the shoulder. *Drugs* 1993; 45(suppl 1): 17-23
- 14.- Briner W, et al. Synthetic Prostaglandin E₂ misoprostol as a treatment for tinnitus. *Archives of otorinolaryngology head and neck surgery* 1993; 119(6): 652
- 15.- Gines A, et al. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E₂ do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *Journal of Hepatology* 1993; 17(2): 220
- 16.- Sanchez Ramos L, et al. Labor induction with prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol versus oxytocin. A randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993; 81(3): 332-36
- 17.- Thon D J, Baird D T. Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99(12): 1004-0
- 18.- Coelho H L, et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993 May 15; 341 (8855): 1261
- 19.- Johnson J S, et al. Profuse diarrhea after misoprostol use in a patient with Crohn's disease. *Ann Pharmacol Therapy* 1992 spp 26(9): 1092-93
- 20.- Fonseca W, et al. Misoprostol and congenital malformations (letter). *Lancet* 1991, July 6; 338: 56
- 21.- Schonhofer P. Brazil: Misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. *Lancet* 1991 Jun 22;337: 1534
- 22.- González C. Limb deficiency or without mobius secuence in seven brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J of Med Genetics* 1993; 47: 59-64