

PROSTAGLANDINAS Y TUBO DIGESTIVO

J. ALVARADO

Desde que el ginecólogo Raphael Kurzrok y el farmacólogo Charles Lieb (1) en 1930 describieron el efecto constrictor que producía el líquido seminal sobre la musculatura uterina, con la posterior identificación, clasificación y producción en el laboratorio por Goldblatt, Von Euler, Bergstrom y Sjoval (2, 3) de las denominadas prostaglandinas, se abrió uno de los más apasionantes y productivos capítulos de la fisiología y farmacología modernas.

La posibilidad de separar su efecto fisiológico del farmacológico y la disponibilidad actual de derivados análogos de vida media prolongada y buena absorción oral obliga a conocer con detalle los efectos fisiológicos y posibilidades farmacológicas de estas sustancias sobre el tubo digestivo.

Bioquímica: Las prostaglandinas (PG) son ácidos grasos oxigenados de 20 carbonos, sintetizados de los ácidos grasos esenciales de la dieta como respuesta a estímulos químicos, hormonales, farmacológicos o patológicos. Existen al menos seis diferentes grupos denominados A, B, C, D, E y F dependiendo de sustituciones en el anillo de ciclopentano que existe en la molécula y tres series llamadas 1, 2 y 3 de acuerdo al número de dobles enlaces que existan en la porción superior o inferior de la cadena lateral (4). El tipo de serie producido dependerá de la clase de ácido graso esencial ingerido como sigue:

Acido dihomogamma linoleico.....	PG 1
Acido araquidónico.....	PG 2
Acido eicosapentanoico.....	PG 3

Dr. Jaime Alvarado Bestene: Profesor de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana; Jefe de la Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá.

El ácido linoleico puro, el más frecuente de la dieta occidental, puede ser transformado de acuerdo a las necesidades metabólicas en cualquiera de los tres mencionados anteriormente. Además de las PG, estos ácidos pueden dar lugar a la producción de prostaciclina y tromboxanos (TX) que junto a las PG se agrupan bajo el término de "prostanoides". Las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y las prostaciclina, todos ellos derivados de los ácidos grasos esenciales, conforman la familia de las "eicosanoides" (5).

La vida media de las PG es muy corta y no tienen la capacidad de ser almacenadas dentro de las células que las producen. Como su acción hormonal la ejercen dentro del mismo tejido productor son "autacoides". Su biosíntesis puede ser deprimida por múltiples sustancias como los esteroides, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroides y son degradadas por diferentes enzimas presentes en todos los tejidos.

Farmacología General: Estas hormonas actúan fisiológicamente en todos los órganos y sistemas con acciones aparentemente contrarias. Son capaces por ejemplo de producir vasoconstricción en un órgano y vasodilatación en otro. Algunos de sus efectos clásicos se muestran en la Tabla 1.

La mayoría de ellas están involucradas en la respuesta inflamatoria clásica (dolor, fiebre, rubor y edema), modulan la quimiotaxis leucocitaria y todos los fenómenos de hipersensibilidad. Dependiendo del tipo circulante producen aumento y redistribución del flujo vascular renal, estimulan la renina, incrementan la eliminación de sodio y en términos generales protegen el tejido renal del estrés.

PG y tubo digestivo. Las principales acciones fisiológicas conocidas para cada uno de los componentes del sistema digestivo son:

Tabla 1. Algunos efectos clásicos de las prostaglandinas.

Sistema Vasculuar	
PG E2, D2-12	Vasodilatación
PG F	Vasoconstricción
TX A2, PG 12	Agregantes y antiagregantes plaquetarios
Sistema Muscular	
PG E y PGI	Relajación bronquial
PG F y TX	Broncoconstricción
PG E y PG F	Contracción uterina (útero grávido)
PG E2, D2-12	Relajación uterina
PG E	Relajación musculatura circular del intestino y contracción de la longitudinal
PG F	Contracción musculatura circular y longitudinal del intestino.

1. Esófago. Desde 1971 Rattan y Goyal (7) demostraron el efecto inhibitor del tono del esfínter esofágico inferior producido por las PG, especialmente por la PG E1 para lo cual se han postulado diversos mecanismos farmacológicos: acción betadrenérgica pura, aumento del AMP cíclico, existencia de receptores específicos en la mucosa esfinteriana, etc. Independientemente de como se logre este efecto es claro que la máxima reducción lograda con dosis muy altas no sobrepasa nunca el 75% del tono basal, lo cual significa que existen otros tipos de elementos involucrados en la acción esfinteriana diferentes de las PG. Se ha demostrado el mismo efecto con otros tipos de prostaglandinas diferentes de las E únicamente cuando se administran en dosis muy altas.

2. Estómago. Después de las vesículas seminales este órgano es el que más PG endógenas contiene, en donde ejercen una importante acción sobre dos aspectos de la fisiología gástrica: potenciación de la "citoprotección" e intervención en la homeostasis del ácido, acciones documentadas por Robert en 1974 (8-10).

a. "Citoprotección": con este término se explica la acción protectora que ejercen las PG sobre la mucosa gastroduodenal cuando ésta se expone al efecto gastrolesivo de sustancias como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), alcohol, ácidos y álcalis fuertes, siempre y cuando la exposición sea gradual, progresiva y sostenida. Desde el pun-

to de vista fisiológico esta acción se logra por (11):

- Estimulación de la producción del moco.
- Activación de la bomba de sodio (así se evita el edema de la mucosa).
- Activación de la adenilciclasa.
- Regulación de la microcirculación.
- Compactación de la barrera mucosa.

Todos estos procesos serían el resultado final de un potente estímulo modulador intracelular que conlleva una gran síntesis de proteínas mediante la captación masiva de aminoácidos, como respuesta a la acción prostaglandínica. Posteriormente se ha incorporado el concepto de regulación y estímulo en la producción de bicarbonato en las células superficiales de la mucosa, brindando de esta forma mayor estabilidad a los glicopéptidos que conforman el moco gástrico, impidiendo así la retrodifusión ácida que es el evento final de la ulcerogénesis.

b. Inhibición ácida: a dosis fisiológicas las PG intervienen en la regulación del ácido como un estímulo inhibitorio. En la medida en que se aumenta la cantidad de prostaglandinas presentes aparecerá un efecto antiácido verdadero (12).

3. Intestino. Como veíamos en la descripción general de los efectos de las PG, su acción fundamental en el intestino se refiere a la modulación de la actividad muscular. Actualmente se enfatiza en los cambios observados en el transporte de agua y electrolitos, con atrapamiento de éstos en la luz intestinal, como acción prostaglandínica fisiológica. Esta acción, lograda patológicamente, sería responsable de muchas de las diarreas de difícil control (13-15).

4. Intestino Grueso. Es este segmento del tubo digestivo el que tiene mayor capacidad de sintetizar y metabolizar PG, especialmente E2 y A2. Existen dos zonas bien definidas de producción: la submucosa (el mayor productor) y el epitelio de superficie proliferante. Cada uno produce diferentes tipos de PG. La degradación se hace en estas dos mismas áreas pero en proporción inversa a la de producción (más en el epitelio y menos en la submucosa). Ejercen diversas acciones fisiológicas en el colon, especialmente en la regulación de la velocidad de reproducción celular (inhibición),

en el transporte de calcio y por lo tanto en la motilidad, llevando, cuando su acción es intensa, a la aparición de cólicos y diarrea. Debido a que intervienen activamente en la producción de la "Sustancia de Reacción Lenta de la Anafilaxia", tendrían un papel muy importante en los fenómenos inflamatorios crónicos de la colitis ulcerativa y en la enfermedad de Crohn (16,17). Igualmente parecen ser los efectores finales cuando se administran laxantes del tipo de las antraquinonas.

5. Vesícula biliar. Las PG producen contracción vesicular y relajación del esfínter de Oddi; aparentemente tienen acción sinérgica con las hormonas gastrointestinales (18).

6. Páncreas. No existe acuerdo aún sobre la acción secretagoga que podrían tener sobre la función endo y exocrina. Evidentemente actúan sobre el flujo vascular, el control esfinteriano y el tono intestinal vecino. (19).

7. Peritoneo. Las células mesoteliales generan grandes cantidades de prostaciclina que intervienen en la inflamación peritoneal y cuando logran pasar a la circulación sistémica pueden llevar a shock debido a su potente acción vasodilatadora.

Posibilidades Terapéuticas. En la medida en que se han ido conociendo más profundamente los efectos fisiológicos de las PG y sus similares, se han abierto posibilidades terapéuticas para la patología gastrointestinal; son ya de uso corriente por una parte algunos derivados de las PG y por otra el de sustancias que bloqueen su síntesis, su acción o aumentan su degradación, dependiendo del papel fisiopatológico que ejerzan en cada entidad. Actualmente existen análogos metilados de las prostaglandinas que poseen vida media prolongada, excelente absorción oral y adecuada similitud con los diferentes tipos de ellas, posibilitando su uso terapéutico en gastroenterología. Existen, al menos desde un punto de vista teórico, múltiples usos, pero donde hay mayor entusiasmo es en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad acidopéptica. Robert, Kollberg y Slezak (20, 21) han demostrado la utilidad de las PG, E1 y E2 o de sus análogos, en la prevención de la enfermedad ulcerosa en pacientes de alto riesgo (alcohólicos,

fumadores, ulcerosos pacientes que reciben AINES o están sometidos a estrés metabólico o síquico intenso, etc) o como tratamiento de la enfermedad ya establecida, donde han mostrado ser tan eficaces como los antiácidos y bloqueadores H₂ en los índices de curación. No existen estudios serios sobre los porcentajes de recidivas con su uso. Hasta el momento no hay preparados con acción exclusiva sobre estómago y duodeno que eviten la aparición de efectos sistémicos y colaterales importantes como son los cólicos y la diarrea o su acción sobre el útero que limita su uso en las mujeres. Teóricamente, tendría utilidad administrar PG en el estreñimiento crónico severo que no responda a las medidas terapéuticas habituales.

Como se ve, son múltiples las potencialidades de estas sustancias desde el punto de vista terapéutico en la patología gastrointestinal y sólo el paso del tiempo y estudios adecuados permitirán establecer su valor real dentro de la farmacología moderna.

ABSTRACT

In the early part of this century it was discovered that biologically highly active material is present in seminal fluid. These substances were named prostaglandins because it was assumed that they were produced by the prostate. Because they had initially been discovered in the male accessory genital glands, much of the initial effort was directed at elucidating the role of prostaglandins in reproduction. However, the discovery of prostaglandins in lung tissue raised the possibility that their role in cellular function might not be limited to reproduction. At present time it is known that prostaglandins are synthesized in virtually all cells and participate in multiple physiological functions.

Prostaglandins play an important role in platelet aggregation, renal excretory function, lung airway resistance, gastric secretion, intestinal, pancreatic and gallbladder function, parturition, inflammation and fever.

This review resumes current knowledge concerning the role of prostaglandins in digestive system function.

REFERENCIAS

1. KURZROK R, LIEB CC. Biochemical studies of human semen. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930;28:268-272.
2. VON EULER US. On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital gland. *J Physiol* 1936; 88: 213-234.
3. BERGSTROM S, SJOVALL J. The isolation of prostaglandin F from sheep prostate glands. *Acta ChemScand* 1960; 14:1693-1700.
4. WILSON DE. Prostaglandin: The turning point. *Prostaglandin Digest* 1985; (May): 1-6
5. Prostaglandins and acid peptic disease. The GI drug column (the ACG committee on FDA-related matters). *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1021-1028.
6. ANDERSEN NH, RAMWELLPW. Biochemical aspect of prostaglandins. *Arch Intern Med* 1974; 133: 3-50.
7. RATTAN S, HERSH T, GOYAL RK. Effects of prostaglandins on the lower esophageal sphincter. *Clin Res* 1971; 19: 660 (resum).
8. ROBERT A, NYLANDER B, ANDERSON S. Marked inhibition of gastric secretion by two prostaglandin analogs. *Life Sci* 1974; 14: 533-538.
9. ROBERT A, STOWE DF, NEZAMIS JE. Prevention of duodenal ulcers by administration of prostaglandin E2- *Scand J Gastroenterol* 1971 6: 303-305.
10. ROBERT A. Antisecretory antiulcer cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins. En: SAMUELSON B, PAOLETTI R.N. *Advances in Prostaglandins*, York Raven Press 1976: 507-520.
11. TARNOWSKI A, HOLLANDER D, STACHURA J, et al. Prostaglandin protection of the gastric mucosa against alcohol injury-A dynamic time related process. *Gastroenterology* 1985; 88: 334-352.
12. WILSON DE, KAYMAKCALAN H. Prostaglandins: Gastrointestinal effects and peptic ulcer disease. *Med Clin North Am* 1981; 65:773-787.
13. MATUCHANSKY C, BERNIER JJ. Effects of prostaglandin E1 on glucose water and electrolyte absorption in the human jejunum. *Gastroenterology* 1973; 64:1111-1118.
14. JAFFE BM, CONDON S. Prostaglandins E and F in Endocrine diarrheogenic syndromes. *Am J Physiol* 1976; 184: 516-524.
15. MISIEWICZ JJ, WALLER SL, KILEI N. Effects of oral prostaglandin E1 on intestinal transit in man. *Lancet* 1969; 29: 648-651.
16. KIMBERG DV. The ubiquitous prostaglandins and their role in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 748-750.
17. SHARON P, LIGUMSKY M, RACHMILEWITZ D, ZOR U. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 638-640.
18. THORNELL E, JANSSON R, KRAL JG, SUANVIK J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1: 584-586.
19. ROBERTSON RP, Prostaglandins as modulators of pancreatic islet function. *Diabetes* 1979; 28: 943-948.
20. ROBERT A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77:761-767.
21. KOLLBERG B, SLEZAC P. The effects of prostaglandins E2 on duodenal ulcer healing. *Prostaglandins* 1982; 24: 527-536.