www.medigraphic.org.mx

PROSTAGLANDINAS: SU IMPORTANCIA EN ANESTESIOLGIA

*DR. CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE
*DR. FRANCISCO JAVIER GAMIÑO OCHOA
*DR. JOSÉ DE JESÚS ROSAS CAMPILLO

RESUMEN

La relativamente reciente identificación de substancias endógenas que actúan en el sistema nervioso central como moduladores de la sinapsis, permite progresos importantes en el entendimiento completo de la conducta humana.

Entre los neuromoduladores sobresalen el grupo de las prostaglandinas, que representan ya una de las investigaciones con mayor futuro en la neurobiología.

El anestesiólogo es un médico que usa cotidianamente medicamentos psicotrópicos que interactúan con las substancias endógenas del sistema nervioso central y, por esta razón, requiere conocer la influencia que ejerce, mediante sus fármacos, en las funciones anímicas del ser humano.

En este trabajo se intenta recopilar información respecto a las prostaglandinas y hacer énfasis a los datos que pudieran interesar al médico anestesiólogo.

SUMMARY

The relative recent identification of endogenous substances which act on the nervous central system with the role of synaptic modulators, give way to important gains toward a complete understanding of the human behavior.

Among the neuromodulators we have the outstanding group of prostaglandines, which already represent a research are with a large future in neurobiology.

The anaesthesiologist is a physician who daily employs psycotropical drugs wich interact with endogenous substances of the central nervous system, and for such reason he needs to know the influence he creates, by means of his drugs, on the animical functions of the human being.

The purpose of this paper is to gather information regarding the prostaglandines, as well as to emphazise data which may interest the anaesthesiologist-physician.

La neurobiología ha contribuido recientemente a la aclaración de varias incógnitas respecto a la fisiología del sistema nervioso. Una pregunta sin contestación la constituían los factores que rigen la conducta humana. Hasta antes de 1937 sólo se podía afirmar que el sustrato anatomofisiológico de las funciones anímicas era el sistema nervioso central. Fue en ese año que Papez informó la intensa interconexión de algunos órganos del sistema nervioso central; mismos que se activan cuando un ser humano ejecuta sus funciones anímicas; a este conjunto de órganos los denominó sistema límbico.[1] Fue el primer intento para explicar científicamente la conducta normal y patológica de un ser humano. Sin embargo, un sin número de dudas no fueron aclaradas. La identificación de substancias endógenas en el seno del sistema límbico han empezado a resolver estos problemas.[2]

La investigación de estas substancias endógenas se efectuó primeramente a nivel periférico; después de conocer macroscópicamen-

*Servicio de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS. México, D.F.

te y microscópicamente las estructuras nerviosas periféricas y desde el punto de vista funcional identificar un sistema nervioso de la vida vegetativa, constituido pór el simpático y el parasimpático, se logró aislar a dos substancias generadas en su seno, a las cuales se les denominó neurotransmisores (acetil-colina y noradrenalina).[2]

Hace aproximadamente dos décadas que se confirmó la sospecha de existencia de substancias endógenas a nivel de sistema nervioso central; con esto se abrió un campo importante en la neurología que tiene implicaciones en diferentes ramas de la medicina. La anestesiología se ha beneficiado con estos progresos, ya que su cotidiano quehacer interfiere de manera directa e indirecta con estas substancias endógenas.[2]

a lo largo del axón presináptico (transporte que en ocasiones se hace hasta en 30 días) hacia la sinapsis (figura 1).[4]

Cuando un impulso nervioso pasa a través de la membrana celular de la neurona presináptica y alcanza la proximidad de la sinapsis, hace que las vesículas que contienen neurotransmisor inactivo se abran hacia la hendidura sináptica y liberen estas substancias de manera activa. En la membrana celular de la neurona postsináptica se encuentran moléculas estereoespecíficas a los neurotransmisores, se les denomina receptor de membrana y son ocupados por estas substancias endógenas. Debemos aclarar ahora que existen dos clases de neurotransmisores: excitatorios e inhibitorios.[2]

Entre los exitatorios destaca la acetil-colina que al ocupar el receptor colinérgico de la

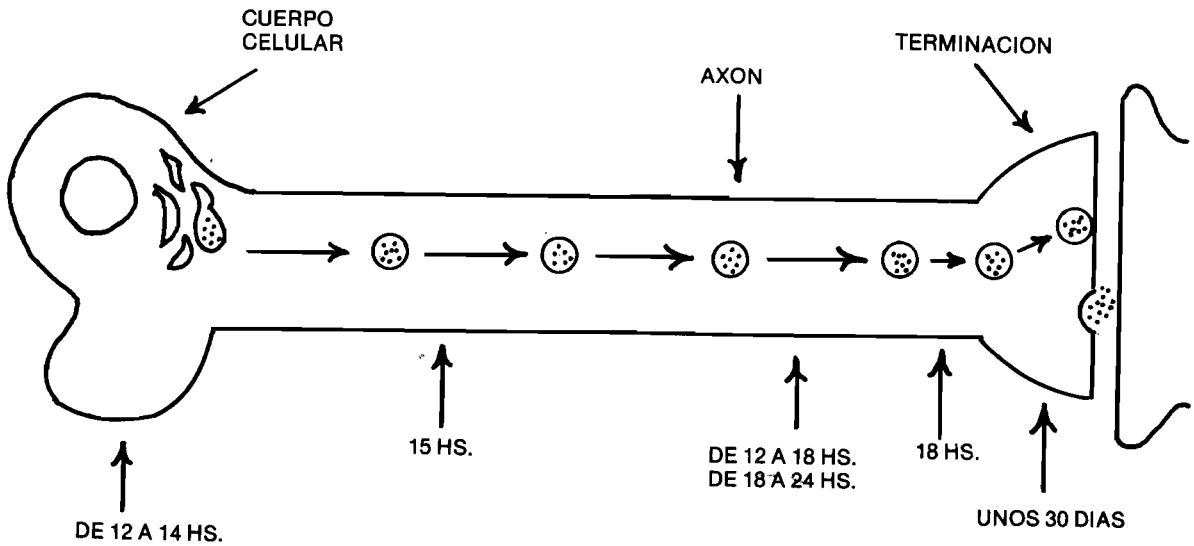

Figura 1. Síntesis, transporte y liberación de neurotransmisores

Se han confirmado tres conceptos funcionales respecto a estas substancias endógenas en el seno del sistema nervioso: neurotransmisor, neuroenzima y neuromodulador.[3] Señalemos que aunque en algunas substancias endógenas la mayoría de sus características las comprendemos dentro de alguno de los conceptos mencionados, tienen características propias de otro tipo de neurosubstancia, que dan a su conducta un aspecto bifásico.[3]

Neurotransmisor es una substancia endógena generada en la mitocondria de una neurona presináptica (a nivel del cuerpo de la neurona), que es almacenada de manera inactiva en pequeñas vesículas, mismas que se transladan

membrana postsináptica, imprime al poro de esta membrana la ampliación de su diámetro, permitiendo así el paso de Na + del espacio extracelular al espacio intracelular y la salida de K del espacio intracelular al espacio extracelular. El evento descrito produce una electropositividad intracelular y una electronegatividad extracelular que fisiológicamente se conoce como despolarización de la membrana. La membrana despolarizada, genera un potencial de acción el que al alcanzar el umbral de reacción establece la continuidad de un estímulo presináptico al través de la sinapsis y hacia la neurona postsináptica.[2]

El neurotransmisor inhibitorio típico es el

ácido gamma-amino-butírico (GABA), al ocupar los receptores gabanérgicos influye al poro de la membrana ocluyendo su diámetro, esto permite el paso de pequeñas moléculas como las de K, del espacio intracelular al espacio extracelular, pero impide el paso de moléculas mayores como el Na. Este suceso se llama hiperpolaridad de la membrana, cuya manifestación es hacer refractaria la neurona a cualquier otro estímulo ulterior y durante el tiempo en que esté vigente la interacción GABA-receptor.[5]

Se han identificado varios neurotransmisores, que desde el punto de vista químico se pueden dividir en: monoaminas centrales (noradrenalina, serotonina, dopamina, etc.) y neuropéptidos (substancia P, endomorfinas, etc.)[2]

Las neuroenzimas se encuentran en el seno de la membrana celular y las más sobresalientes son la adenil-ciclasa y la guanil-ciclasa. Algunos investigadores han considerado que la adenil-ciclasa pudiera estar involucrada con algún tipo de receptor adrenérgico; de todas maneras, deberá interactuar con esos receptores. Estas dos enzimas son responsables de la síntesis de AMP cíclico y de GMP cíclico que tienen la función de segundo mensajero a nivel citoplásmico, siendo responsables de numerosas reacciones y funciones celulares, que en el seno del sistema nervioso central evidencian diferentes manifestaciones anímicas.[5]

Se ha entendido que algunas substancias endógenas del sistema nervioso no pueden ser comprendidas en la definición de neurotransmisor. El análisis de su función permite acuñar el término de neuromodulador, que consiste en modificar en el decremento o incremento la síntesis, almacenamiento, liberación, activación, degradación y las reacciones a los neurotransmisores. Existen cuando menos dos tipos de substancias que en el sistema nervioso central pueden considerarse neuromoduladores: las prostaglandinas y los corticoides.[6]

El objetivo de este trabajo de revisión es, en primer lugar, tratar los aspectos básicos, e intentar agotar el estudio de la literatura respecto a las prostaglandinas en anestesiología.

La historia de las prostaglandinas empezó en 1930,[7] cuando Kurzrŏk y Lieb demostraron de manera independiente, la existencia de un agente vasopresor y un factor estimulante de los músculos lisos, en extractos de plasma seminal humano. Von Euler[8] mostró que la actividad biológica se debía a un material soluble en lípidos con propiedades ácidas y llamó a este factor, prostaglandina. Más de 25 años pasaron entre el descubrimiento de la actividad de las prostaglandinas y el establecimiento de la estructura de dos de ellas; Bergström y Sjöval lograron aislar dos prostaglandinas cristalinas. Desde entonces numerosos investigadores se interesaron en estas substancias debido a que fueron encontradas en otro tipo de órganos humanos y a la gran variedad de propiedades en éstos. Se han identificado prostaglandinas en ojo, cerebro, timo, bronquios, pancreas, riñones, pulmones, corazón, útero, etc.

Desde el punto de vista fisiológico, las prostaglandinas actúan en el sistema vasculorrenal (presión arterial, excreción de agua y electrólitos); en el aparato respiratorio (broncodilatación); en las vías aéreas altas (mucosa nasal); en el aparato gastrointestinal (actividad secretora), etc. Su tiempo de vida es sumamente corto y se degradan rápidamente en fragmentos oxidados e hidrolizados más pequeños. Las prostaglandinas son activas en dosis extremadamente pequeñas, ya que el organismo reacciona cuando éstas son en cantidad de una millonésima de gramo (mcg). Una diferencia entre las hormonas y las prostaglandinas consiste en que las hormonas se elaboran por glándulas específicas y son enviadas al resto del organismo donde son necesarias. En cambio las prostaglandinas parecen ser sintetizadas en el mismo lugar donde se necesitan y no requieren la circulación.[8]

Las prostaglandinas, además de ser ocupadas en el mismo lugar donde se generan, desde el punto de vista molecular, no son aptas para atravesar la barrera hematoencefálica. Aun las prostaglandinas de síntesis no son capaces de hacerlo. Por lo que las prostaglandinas que actúan a nivel central son generadas *in situ.*[9]

Desde el punto de vista químico, en pocos años Bergström y sus colaboradores caracterizaron una familia de prostaglandinas. La figura 2 representa seis de éstas, consideradas como prostaglandinas primarias (E1, E2, E3, F1, F2 y F3). Las otras prostaglandinas naturales son metabolitos de las primeras.[8]

Las prostaglandinas son compuestos de 20 carbonos derivados del ácido araquidónico; contienen un anillo de cinco carbonos que son sintetizados a partir del ácido polinsaturado anteriormente mencionado. Su nomenclatura es relativamente compleja; las prostaglandinas y los endoperóxidos (prostaglandinas sintéticas) de modo genérico se les describe con las iniciales PG, después se anota una letra que se refiere a la configuración del anillo de cinco carbonos, puede ser A, B, C, D, E, F, G, H, I. Después de estas letras un número que representa el número de dobles ligaduras existentes en la molécula. Estas tres letras y el número se siguen de letras del alfabeto griego: alfa y beta, que significan la posición estereoscópica del grupo hidroxilo en el anillo de cinco carbonos.[8]

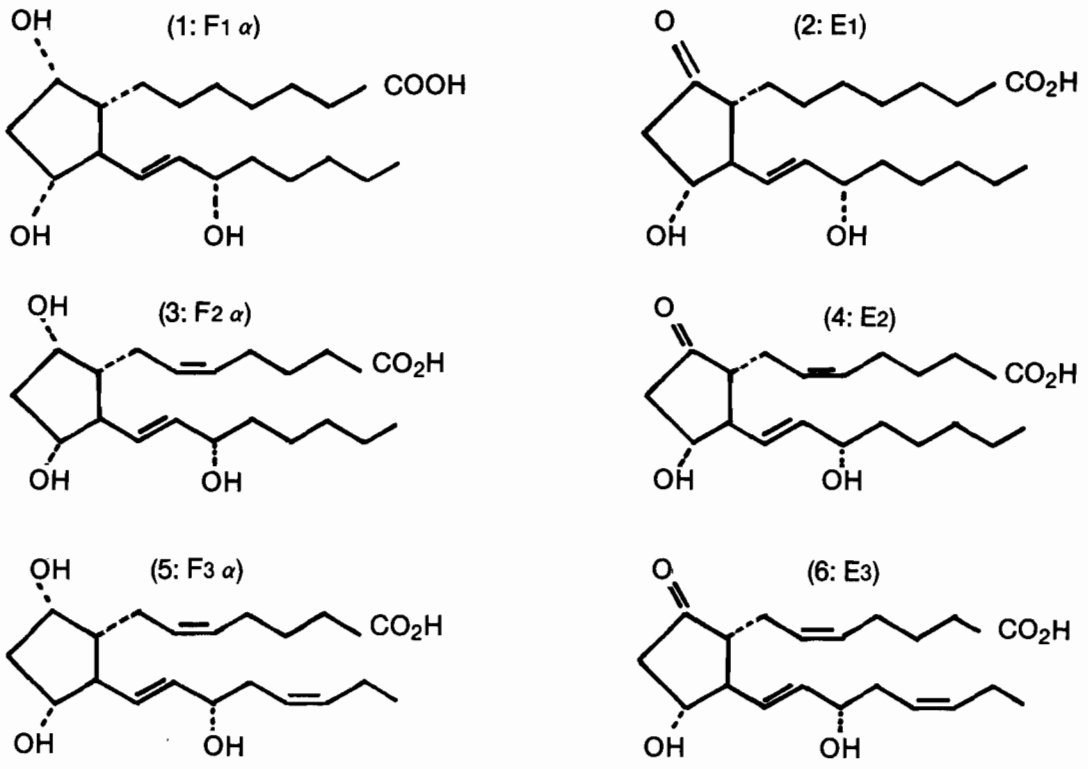

Figura 2.

Para el anestesiólogo, el conocimiento de estas substancias endógenas, significa hoy y en lo futuro importantes progresos. Estamos conscientes que un acto anestésico implica una agresión al ser humano, que éste reacciona neurohumoralmente para adaptarse y lograr la homeostasis. Esta reacción neuroendócrina se efectúa mediante el sistema nervioso autonómo (principalmente simpático) y el eje hipotálamo-hipófisis-glándula blanco (principalmente médula suprarrenal); ambos mecanismos reconocen como común denominador a la noradrenalina. Los prostaglandinas son modulares de la reacción adrenérgica y de manera bifásica pueden facilitarla o inhibirla. Tratándose de las PGE encontramos una inhibición de esta actividad, en cambio las PGF y las PGA se caracterizan por propiciar esta actividad.[10]

Desde hace más de 40 años, el anestesiólogo se ha familiarizado con los conceptos de Laboritt y Huguenard[11] entendiendo que su objetivo primordial es la protección neurovegetativa; esto implica el conocimiento de la reacción neuroendocrina siguiente a la agresión anestésica-quirúrgica. Las prostaglandinas sintéticas son un instrumento útil en la regulación o modulación de la actividad adrenérgica a nivel periférico debido a que no son capaces de pasar al través de la barrera hematoencefálica y aun las prostaglandinas endógenas periféricas son incapaces de actuar a nivel central.[6]

Lo anterior permite entender la importancia de las prostaglandinas en la profilaxis y tratamiento del paciente en estado de *stress.*[11]

La noradrenalina no es el único neurotransmisor susceptible de ser modulado por las prostaglandinas; las endomorfinas son un grupo de neurotransmisores cuya actividad es regulada por las PG, no tenemos informes acerca de la actividad específica que cada tipo de prostaglandina (A, E, F) ejecuta en las endomorfinas,[6, 12, 13] pero genéricamente se afirma que las prostaglandinas inhiben la síntesis y disminuyen la actividad de las endomorfinas. De modo que a mayor cantidad de prostaglandinas, menor cantidad de endomorfinas y viceversa.

El concepto anterior permite entender el mecanismo neurohumoral por el que algunos medicamentos pueden proporcionar analgesia; se ha expresado la hipótesis de que el ácido acetilsalicílico, la indometacina, los analgésicos no salicílicos y aun los anestésicos inhala-

torios, tienen una influencia directa en la síntesis de prostaglandinas impidiendo concentraciones grandes con el consecuente aumento de endomorfinas (compuestos endógenos implicados en la función anímica denominada dolor-analgesia).[14]

Existen investigadores que han identificado en el paciente esquizofrénico tres tipos de desórdenes neurohumorales: déficit de prostaglandinas con su consecuente aumento de endomorfinas, sabiendo que las endomorfinas y las exomorfinas son substancias parecidas a la dopamina y que éstas substancias parecidas se caracterizan por producir hipersensibilidad del receptor dopaminérgico (pequeñas cantidades de dopamina producen una reacción exagerada); existe también en el esquizofrénico, hipersensibilidad de sus receptores dopaminérgicos. El tratamiento del paciente esquizofrénico fue encaminado a modificar la hipersensibilidad de sus receptores dopaminérgicos, mediante el uso de neurolépticos como el haloperidol (bloqueo); sabiendo que el esquizofrénico en fase catatónica es portador de grandes concentraciones de endomorfinas, se usó el clohidrato de naloxona, debido a que antagoniza a las endomorfinas, influyendo así en los receptores dopaminérgicos a un estado de normosensibilidad.[13]

Queda abierta al investigador y al farmacólogo la posibilidad de la síntesis de prostaglandinas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica o de medicamentos que faciliten la síntesis de prostaglandinas centrales, a fin de corregir el defecto primario del esquizofrénico.

Las prostaglandinas modulan también la actividad serotoninérgica y dopaminérgica. Las PGE inhiben a la dopamina, en cambio las PGF facilitan la actividad dopaminérgica.[12]

La actividad serotoninérgica es inhibida por las PGE; en cambio las PGF la facilitan. Bruce señala que la serotonina es responsable del estado de ánimo, la tempertura corporal (hipotálamo) y la tensión arterial; expresa también que estas situaciones son moduladas por las prostaglandinas; de modo que una conducta depresiva se debe en parte a la inhibición de la actividad serotoninérgica producida por PGF_2 y PGE_2. También se ha relacionado a la serotonina con la hipertermia y la hipertensión, lo cual es facilitado por PGF_2 e inhibido por PGE_2.[12] Existen suficientes trabajos que nos enteran de que la fiebre de todo tipo de etiología es debida a la acción de las prostaglandinas, de manera que el uso de analgésicos antipiréticos, de analgésicos centrales y aun de anestésicos, inhiben la acción de las prostaglandinas y dentro de ellos las PGF_2, por tanto, se obtiene un estado de normotermia o se amortigua el aumento febril.[12] Existen algunas comunicaciones que empiezan a reconocer algúna función de relevancia para las prostaglandinas en la entidad nosológica denominada hiperpirexia maligna; no hay suficiente evidencia para comentar al respecto.[12]

Las prostaglandinas regulan las tasas de AMP cíclico y de GMP cíclico por medio de la inhibición de la adenil-ciclasa y de la guanil-ciclasa; esta acción se ha observado preferentemente con la PGH_2 (endoperóxido) situación que no es observada con PGE_2. Lo anterior permite expresar que PGH_2 (endoperóxido) que es una prostaglandina que tiene un promisorio futuro en el tratamiento del paciente en estado crítico, ya que inhibe a la adenil-ciclasa que algunos autores han considerado como un tipo de receptor adrenérgico; por tanto, el endoperóxido tendría una acción semejante a la de los bloqueadores adrenérgicos. Una hipótesis es la posibilidad de que este tipo de prostaglandinas pudiera facilitar la actividad de los bloqueadores adrenérgicos.[15]

Varias prostaglandinas, especialmente la PGE_1 y la PGF_2 alfa han recibido considerable atención debido a que ejercen efectos cardiovasculares importantes. PGE_1 produce vasodilatación en las redes vasculares periféricas, mientras que la PGF_2 alfa ejerce un efecto presor. Este efecto presor parece ejercerse primordialmente en segmentos venosos. Tanto PGE_1 como PGF_2 alfa tienen efecto cardiotónico. Sin embargo, este aumento del gasto cardiaco o trabajo cardiaco no parece ser resultado del efecto inotrópico positivo directo en el músculo cardiaco, sino, resultado de efectos positivos cronotrópicos, de venopresor a venodilatador.[16]

Las prostaglandinas se liberan durante los estados de choque; la PGE_1 es un potente antagonista de la aglutinación plaquetaria, mientras que PGF_2 alfa lo evita. Se ha hablado de que PGE_1 y PGF_2 alfa administrados por vía exógena ejercen un estado benéfico en el estado de choque circulatorio, dando por resultado un aumento del tiempo y la tasa de supervivencia. La PGE_1 ha sido capaz de impedir casi completamente el aumento de las resistencias vasculares pulmonares debido a choque endotóxico. Se ha demostrado que PGE_1 aumenta significativamente la supervivencia de pacientes con choque hemorrágico (55 al 75 por ciento), debido a que es probablemente un estabilizador de la membrana lisosomal, impidiendo la liberación de hidroxilasas ácidas precursoras de factores tóxicos (ejemplo: factor depresor del miocardio).[16]

Debemos mencionar que las prostaglandinas son antagonizadas por una serie de medica-

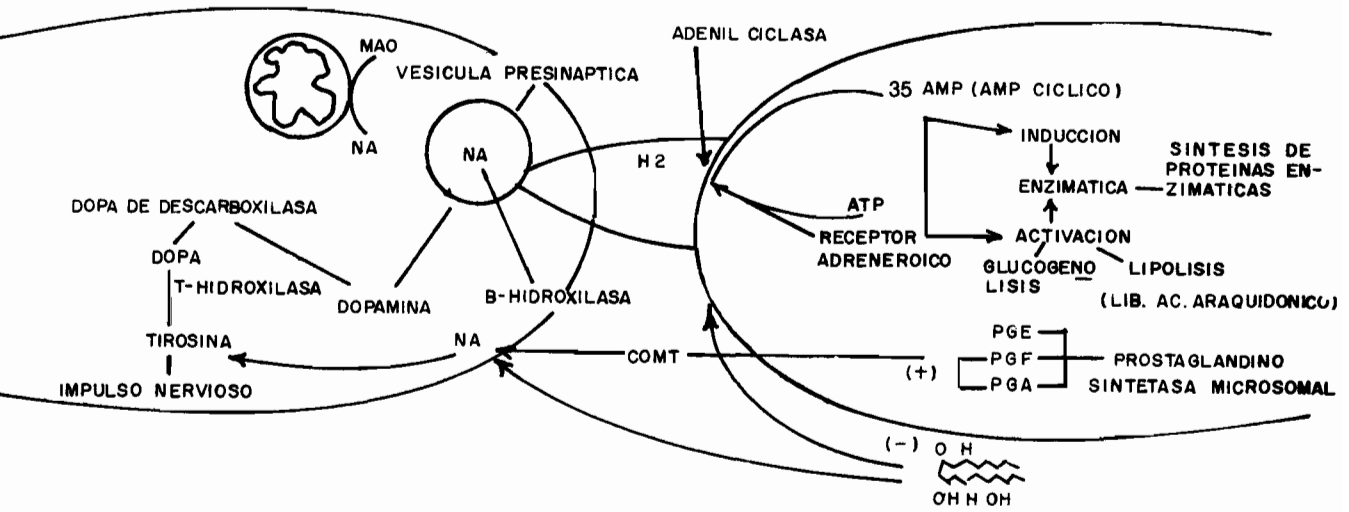

Figura 3. Regulación o modulación de la actividad adrenérgica sináptica por las prostaglandinas.

mentos como el ácido acetilsalicílico, la indometacina, los analgésicos antipiréticos, los analgésicos centrales, la cloroquina, la quinidina, la quinina y la procaína, los antiinflamatorios no esteroides, etc. Estos antagonistas de las prostaglandinas son drogas a las cuales se les ha denominado estabilizadores de la membrana; en este grupo se incluye la procaína, la quinidina, la quinina, cloroquina, clormipramina y el propanolol. Especulamos que estas drogas pudieran ser anestésicos debido a que son antagonistas de las prostaglandinas. Si la anterior afirmación es cierta, entonces se deberán valorar las hipótesis siguientes:[14]

1. Las prostaglandinas deben modificar la conducción nerviosa.
2. Las prostaglandinas deben ser capaces de bloquear la acción anestésica local.
3. Los antagonistas de las prostaglandinas deben ser todos los anestésicos locales.
4. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas deben ser los anestésicos locales y este efecto deberá ser reversible con la administración de prostaglandinas exógenas.[14]

Horrobin concluye lo siguiente: los anestésicos locales compiten con las prostaglandinas a nivel del axón presináptico. La manera como el anestésico local actúa como antagonista es eliminando el calcio. Las prostaglandinas posiblemente son necesarias para la unión de calcio a los sitios activos y para el transporte de calcio al través de la membrana. Los anestésicos locales pueden actuar compitiendo con las prostaglandinas y por tanto, la eliminación de calcio de la unión, la estabilidad y permeabilidad de las membranas están relacionadas con el contenido de prostaglandinas.[14]

Hemos efectuado una interesante revisión bibliográfica respecto a la relación que tienen las prostaglandinas y la anestesiología; hemos aclarado algunos problemas básicos; sin embargo, ha nacido en nuestra conciencia un sin número de inquietudes que ya generan posibles hipótesis propensas a comprobación en el quehacer cotidiano del médico anestesiólogo. Esta idea pudiera ser compartida con otros médicos anestesiólogos y entonces quedaría satisfecho el segundo objetivo de este trabajo, ya que el primero fue la inquietud nacida en mi persona.

REFERENCIAS

1. SWONGER, K.A.: *Drugs and Therapy.* Capítulo II. The Limbic System and the Hypothalamus. Ed. Little, Brown and Co., Boston 1976. Pág. 149.
2. IVERSEN, L.L.: *The Chemistry of the Brain.* Scientific American. *241:*118, 1979.
3. NATHOMSON, J.A.; GREENGARD, P.: *Segundos Mensajeros en el Cerebro.* Scientific American. *13:*82, 1978.
4. COOPER, J.R.; BLOOM, P.E.; ROTH, R.H.: *The Biochemical basis of neuropharmacology.* (2nd. Edition) New York: Oxford University Press, 1974. Pág. 729.
5. SCHWARTZ, H.J.: *Transporte de substancias en las células nerviosas.* Scientific American. *45:*100, 1980.
6. MARTÍNEZ, Z.G.: *Aspectos moleculares de la interacción morfina-receptor de interés en anestesiología clínica.* Sin editorial. México. Pág. 30, 1979.
7. FLOWER, J.R.: *Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis.* Pharmacological Reviews. *26:*33, 1974.
8. CRABBÉ, P.: *Progresos recientes en la síntesis de nuevas prostaglandinas.* Archivos de investigación médica. Suplemento. *1:*171, 1972.

9. SCHANZAR, M.; JACOBSON, D.E.; DAFNY, N.: *A neurophysiological approach as a tool to study the effect of drugs in the central nervous system. III Effect of Prostaglandin on seven brain sites.* Experimental Neurology. *60:*56, 1978.

10. NALDA, F.M.: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgesia.* Segunda edición, Salvat Mexicana de Ediciones, S.A. de C.V. 1979, Pág. 165.

11. HUGUENARD, P.; JAQUENOUD, J.: *Anestesiología Fundamental.* Ed. Toray-Mason, Argentina, 1967. Pág. 123.

12. BRUS, R.; HERMAN, S.; ZABAWSKA, J.: *Mediation of central prostaglandin effects by serotoninergic neurons.* Psychopharmacology. *64:*113, 1979.

13. WATT, C.D.: *Prostaglandins and schizophrenia.* Lancet. *24:*668, 1979.

14. MMKU, S.H.; HORROBIN, F.C.: *Chloroquine, quinine, procaine, quinidine and clomipramine are prostaglandin agonists and antagonist.* Prostaglandins. *12:*789, 1976.

15. GORMAN, R.R. ET AL: *Antagonism of the prostaglandin endoperoxide inhibition of hormone-stimulated adenylate clyclase by guanosine triphosphate and 5-guanylyl-imidodiphosphate.* Biochemica et Biophysica Acta. *444:*596, 1976.

16. ANTONACCIO, J.M.: *Influencia de las prostaglandinas sobre el sistema cardiovascular.* En: Farmacología Cardiovascular. Capítulo 5. Ed. El. Manual Moderno, S.A., México, 1978. Pág. 99.