

## "PROSTAGLANDINAS Y ANALOGOS SINTETICOS — GENERALIDADES Y RELACION CON EL SISTEMA REPRODUCTOR"

Dr. José Julio Bonnevaux

### RESUMEN

Se realiza una revisión sobre bioquímica, síntesis orgánica y metabolismo de las prostaglandinas y sus análogos sintéticos.

Sus relaciones con la mayoría de las funciones fisiológicas son revisadas.

La importancia de las prostaglandinas y análogos, en relación con el sistema reproductor fue subrayada en relación a los niveles actuales de conocimiento y a su importancia en Ciencias Veterinarias.

#### Palabras Claves:

**PROSTAGLANDINA, PROSTAGLANDINA SINTETICA, FISILOGIA DE LA REPRODUCCION**

Veterinaria 19 (84) 40-43, Mayo-Agosto 1983

### SUMMARY

The biochemistry, organic synthesis and metabolism of prostaglandins and synthetic analogs were submitted to a review. Biological implications in a great number of physiological functions were recorded.

The importance of PG FB or and analogs in relation with reproductive system was underlined in order of present knowledge and importance in Veterinary Science.

#### Key Words:

**PROSTAGLANDINS, SYNTHETIC PROSTAGLANDINS, REPRODUCTIVE PHYSIOLOGY**

Veterinaria 19 (84) 40-43, Mayo-Agosto 1983

### INTRODUCCION

En 1930 Kuzrock y Lieb, ponen en evidencia que tiras de útero humano se contraen o se relajan luego de exposición a semen de la misma especie.

Poco tiempo después, Von Euler (Premio Nobel 1934) aísla los principios activos del semen, que denomina prostaglandinas, (16) al suponer que eran sintetizados en la próstata.

Cinco décadas más tarde, sabemos que éstas sustancias tienen una localización generalizada en el organismo; puesto que muchos tipos celulares poseen el sistema Enzimático necesario para la conversión de los precursores en la sustancia activa. (10)

La multiplicidad de roles de las prostaglandinas en la fisiología celular de los diferentes sistemas orgánicos, está siendo profusamente demostrada en el hombre y en los animales. (1) (4) (13)

En el campo de la reproducción se muestran como aliados imprescindibles luego de haber sido demostrado su papel promoviendo la luteolisis, a través de las relaciones útero-ováricas. (20)

La aplicación del principio activo de las prostaglandinas y análogos sintéticos, ocupa sitio de privilegio en la terapéutica de afecciones genitales como abortivo e inductor de parto en el humano y animales domésticos, utilizándose también en estos últimos como regulador de los ciclos estrales. (2) (12) (23)

De acuerdo a la literatura revisada en la oportunidad y al aumento de la frecuencia de aparición de trabajos científicos referidos a las prostaglandinas, no nos caben dudas de que las mismas introducirán cambios sustanciales en los conceptos de la fisiología celular clásica.

Motiva la presente comunicación, efectuar una actualización sobre sus implicancias biológicas; haciendo hincapié en el sistema reproductor de capital importancia en nuestra profesión.

### RECORDATORIO BIOLÓGICO

#### 1.1. Bioquímica

Las prostaglandinas son derivados oxigenados de ácidos grasos esenciales; poseyendo en su constitución molecular un núcleo aromático (10) fig. 1 y 2.

Se caracterizan entonces por tener un anillo central pentagonal, con 2 (dos) cadenas laterales colocadas en posición adyacente, pero espacialmente opuestas.

El tipo de prostaglandina (A, B, ... E, F, etc) lo determina la presencia de grupos oxigenados en los diferentes carbonos de las cadenas. Su actividad biológica está determinada por las sustituciones oxigenadas en los carbonos considerados como estratégicos. (10)

Las Prostaglandinas que actualmente tienen mayor significación en veterinaria, los tipos E y F, poseen un radical OH- en el C<sub>15</sub> y un doble enlace en el C<sub>2</sub>.

El ácido graso precursor de la serie 2 es considerado por los nutricionistas como uno de los lípidos indispensables: el ácido Araquidónico. (5)

#### 1.2. Biosíntesis, metabolismo y excreción.

Los ácidos grasos precursores están ligados a las

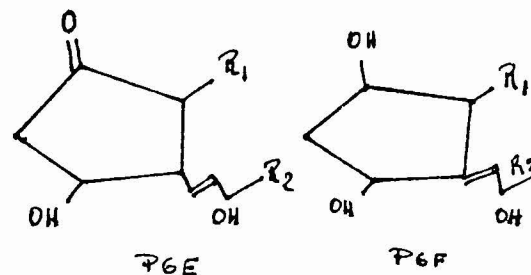


Figura 1 y 2

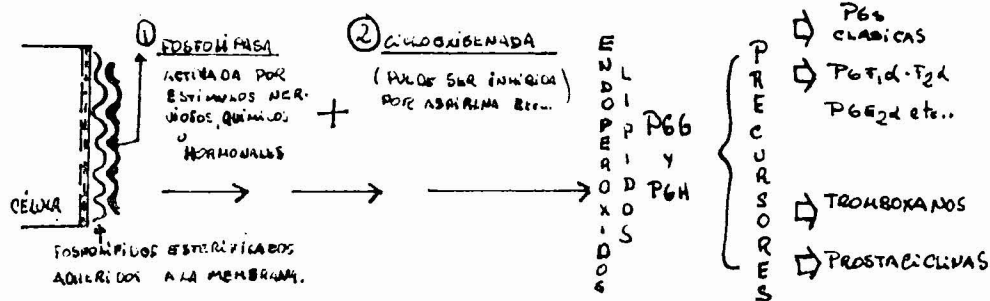
membranas celulares en forma de fosfolípidos esterificados. Por ende, el primer paso a cumplir sería la liberación de los precursores por el accionar de una Fosfolipasa; enzima que se ha demostrado puede activarse por estímulos nerviosos, mecánicos, físicos u hormonales.

Secundariamente sobrevendría la introducción de oxígeno en posición C<sub>9</sub> y C<sub>11</sub>, ambas sustituciones en

base a la misma molécula de O<sub>2</sub>.

Esta reacción de oxigenación es catalizada por la enzima Ciclo-oxigenasa, que puede ser inhibida por drogas anti-inflamatorias, como la Aspirina, Indometacina y Naproxen. (10) (17)

Quedan así constituidos los endoperóxidos lípidos, PGG y PGH, precursores de las prostaglandinas clásicas, prostacilinas y tromboxanos.



Ha sido puesto en evidencia que algunos agentes como hormonas y quininas parecen tomar parte, parcial o totalmente en ciertos casos de prostaglandinosíntesis (24) ej.: bradiquininas estimularían la producción de prostaglandinas a nivel renal; la inducción de la ovulación por la hormona luteinizante (L. H.) sería realizada por un aumento de la síntesis de Prostaglandinas a nivel folicular.

Debemos recalcar que según Gänstrom (10) esencialmente todos los tipos celulares son potencialmente aptos para sintetizar prostaglandinas a partir de ácidos grasos.

El ácido araquidónico ha demostrado ser no sólo precursor de prostaglandinas clásicas, prostacilinas y tromboxanos sino que recientemente se reveló su capacidad de convertirse en numerosos hidroxiácidos. Algunos de estos compuestos están siendo investigados profusamente al suponerseles actores de una multiplicidad de roles fisiológico-celulares; se denominan Leucotrienos.

Aunque la biosíntesis de estos compuestos (leucotrienos) se realiza por vía metabólica diferente a las prostaglandinas utilizándose una lipooxigenasa en vez de ciclooxigenasa, parecen estar relacionadas con la sustancia de reacción lenta (S.R.S.) causante de la reacción anafiláctica. (10)

Una vez sintetizadas las prostaglandinas tienen una vida promedio muy corta, por ser rápidamente catabolizadas a nivel pulmonar. Su vida media en el torrente circulatorio ha sido calculada en menos de 20 (veinte) segundos. (14) Su transformación a 15 (quince) keto 13-14 dihidro compuestos, por enzimas pulmonares, alarga su vida media hasta 8 (ocho) minutos; lo que las hace factibles de dosificar bajo la forma de estas sustancias.

La vía de excreción es fundamentalmente urinaria; en el caso de la PG F<sub>2α</sub> lo es tanto para ella como para sus análogos sintéticos. (3)

Residuos en leche y carne han sido indicados como de niveles despreciables en bovinos dosificados, tanto con PG F<sub>2α</sub> exógena como con sus análogos sintéticos. (3-18)

### 1.3 Acción farmacológica general.

Las prostaglandinas actúan como potentes estimulantes o inhibidores de una multitud de funciones celulares, y se los puede considerar como reguladores o moduladores endógenos de los procesos celulares. (24)

Lamentablemente aún se desconocen muchos de

los pasos de su biosíntesis, accionar, inhibidores selectivos, etc... lo que conduce a un plano conflictivo la interpretación de los diferentes resultados obtenidos en la experimentación farmacológica.

### Sistema cardiovascular

En la mayoría de las especies, las prostaglandinas "E" y "A" se comportan como vasodilatadoras. La "A" tiene efecto vasodilatador aún sobre el lecho coronario. El gastocardiaco se ve incrementado bajo la dosificación con las prostaglandinas A, E y F. (17)

Entre los más estudiados, los tromboxanos han demostrado ser de capital importancia en la agregación plaquetaria; ubicándose en los tejidos y líneas celulares claves, plaquetas, pulmones, bazo.

Fuertemente antagónicos a los tromboxanos se ha demostrado el grupo "I" 2 de las prostaglandinas también denominado Prostacilinas.

Estas sustancias sintetizadas a partir de las paredes arteriales, tienen un fuerte efecto antiagregatorio (antiplaquetario) e inducen a la vez al relajamiento de las estructuras vasculares parietales. (10)

Este antagonismo entre ambas sustancias, prostacilinas y tromboxanos, explica el hecho del por qué las drogas no esteroides antiinflamatorias (Aspirina, Indometacina) que inhiben la ciclooxigenasa, y por ende la formación de ambos compuestos de acción antagónica, tienen un efecto tan poco definido y de eficacia limitada "in vivo" en el cuerpo.

Strandberg (24) encontró que la PG E<sub>1</sub> a bajas concentraciones es vasodilatadora, provocándose el efecto contrario a dosis elevadas.

### Sistema Endócrino

Furr y col. (26) midieron el efecto de la inyección PG F<sub>2α</sub> y Cloprostenol\* en la secreción de F.S.H., L.H., Prolactina, Somatotrofina, Tiroxina y Cortisol en vaquillonas. La prostaglandina y su análogo se mostraron eficaces en aumentar las concentraciones de Cortisol y Prolactina describiendo un pico máximo de 14 horas post-inyección. PG F<sub>2α</sub> incrementó las tasas de somatotrofina. La PG F<sub>2α</sub> y sus análogos sintéticos provocan una brusca caída de los niveles plasmáticos de Progesterona, hecho demostrado en varias especies domésticas. (7) (13) (25)

### Sistema Nervioso Central

Por lo general con altas concentraciones, se inducen efectos diversos como sedación, estupor, decaimiento, etc... sobre todo en aquellos animales inyectados con PG "E" en los ventrículos cerebrales. (17) Otras manifestaciones, en la experimentación intracerebroventricular, es la aparición de fiebre.

\* Cloprostenol - Estrumate - I.C.I.

Según Moncada y colaboradores "La liberación de PG E<sub>2</sub> en el sistema nervioso central puede explicar la génesis de la fiebre inducida por pirógenos, y de los síntomas relacionados con la misma, como el malestar general."

#### Sistema respiratorio

PG F<sub>2α</sub> y análogos sintéticos han demostrado poseer una potente acción constrictora sobre el músculo liso bronquial. (15) (17)

#### Otros sistemas

La presencia ubicuitaria de las prostaglandinas y su potente acción biológica, hará que estos compuestos y sustancias relacionadas, sean candidatos a tomar un importantísimo papel en la regulación de las funciones celulares de todos los sistemas orgánicos. Avala este concepto, el hallazgo en numerosos tejidos que las prostaglandinas estimulan o inhiben la síntesis de Nucleótidos, junto a su regulación mediante un efecto de retroalimentación negativo.

#### 1.4 Acción farmacológica sobre el tracto genital.

A nivel masculino se han aislado los prostaglandinas "E" y "F" del plasma seminal humano y del carnero. (4) (8) La capacidad de biosíntesis a partir de las vesículas seminales es un hecho demostrado, aunque aún no se determinó con certeza cuáles son sus funciones reales y precisas. (4)

Sabemos sí de su correlación positiva con fertilidad. Hecho comprobado en el carnero, donde se observó que a dosis elevadas de prostaglandinas en semen correspondería un aumento en la concepción "in vivo". (8) La adición de pequeñas cantidades de sales de Trometamina\* de PG F<sub>2α</sub> al semen fresco de carnero, ha incrementado su fertilidad según Castillejo y Rodríguez. (6)

Aunque el mecanismo permanece aún en la oscuridad, se sabe que las prostaglandinas aumentan la síntesis de Testosterona, y que al ser incluidas en el fluido seminal, luego de la deposición en el tracto femenino, estimularían la motilidad uterina, ayudando así al transporte de la célula espermática.

Los efectos de las prostaglandinas, en especial la F<sub>2α</sub> y la E<sub>2α</sub> sobre el aparato genital femenino, aparecen sintetizados en la figura 3.

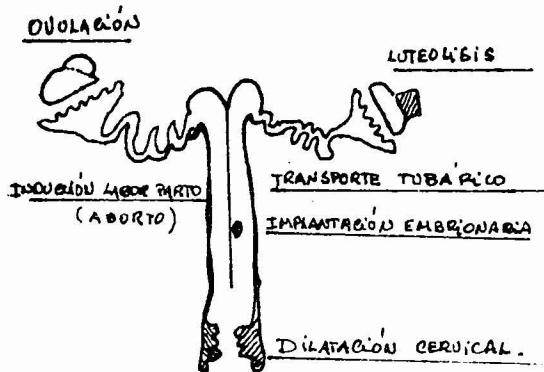


Fig. 3. Efectos de las Prostaglandinas sobre el tracto genital femenino modificado de Bergstri.

En los países desarrollados, actualmente se dispone de numerosas formas farmacéuticas para utilización en obstetricia humana. (1)

La inducción del parto normal o demorado, la interrupción temprana de la gestación (aborto) y la remoción de estructuras patológicas de la matriz

\* Trometamina LUFALYSE, UPJOAN.

(molas) constituyen las aplicaciones corrientes de los citados fármacos. (17)

En la mujer, sin embargo, el efecto luteolítico, verificado en numerosas especies de mamíferos, no tendría lugar, al menos por mecanismos similares al de las hembras domésticas de interés productivo.

En efecto en éstas parecería ser por acción más o menos directa de la PG F<sub>2α</sub> secretada por el endometrio sano, sobre el cuerpo lúteo. En él se han encontrado receptores altamente específicos para PG F<sub>2α</sub> en estudios realizados en ovinos. (25) En el caso de la mujer también intervendría la PG F<sub>2α</sub>, junto a la E<sub>2α</sub> pero se supone que ninguna de las dos tiene acción directa sobre el cuerpo lúteo.

Los mecanismos clásicos considerados en la ovulación, hacían parecer a la ruptura folicular, acaecida por mecanismos de: 1) aumento de la presión intrafolicular, 2) acción enzimática sobre la pared del folículo maduro y 3) creación de un "locus" de menor resistencia parietal a través de un foco inflamatorio localizado.

El papel de las prostaglandinas en la ovulación está siendo revisado desde que se ha demostrado estimulan la contractilidad ovárica. (4) Altas concentraciones de prostaglandinas "E" y "F" se encuentran en el licor folicular en el momento de la ovulación.

En el útero no gestante de primates y seres humanos causan aumento de tono, frecuencia y amplitud de las contracciones. La sensibilidad a ambas drogas (E y F) aumenta con el estadio de gestación.

#### 1.5 Prostaglandinas en los mecanismos de implantación embrionaria.

Las prostaglandinas han sido asociadas con el aumento de permeabilidad vascular local en los mecanismos de preimplantación embrionaria. (11) (21) (22)

En rata y coneja la reacción decidual puede ser inducida por instilación intraluminal o implantes intrauterinos de PG F<sub>2α</sub> respectivamente.

PGE<sub>2α</sub> ha sido más efectiva para provocar la reacción celular decidual. Observaciones preliminares de Shemesh et al (1979) indican que el blastocisto bovino puede ser inducido a sintetizar PGE y PGF "in vitro" bajo la influencia de la L.H. (22)

Como habíamos mencionado anteriormente las prostaglandinas controlarían la producción de los nucleótidos cíclicos, cuyo papel en la diferenciación y proliferación celular es conocido. Ello comprometería a aquellas sustancias (prostaglandinas) a jugar un papel directo en la formación celular decidual.

#### 1.6 Prostaglandinas y Luteolisis.

La falta de acción de la PG F<sub>2α</sub> sobre el cuerpo lúteo neoformado en los primeros cinco días del ciclo estral de la vaca parece ser explicada mediante un antagonismo mutuo entre la acción trófica de soporte de la función luteal por la L.H. y la lítica de la PGF<sub>2α</sub>. Estos hechos estarían basados en la ocupación por LH de los receptores específicos del cuerpo lúteo para PGF<sub>2α</sub>. Teoría confirmada mediante inyecciones de Hormona Coriogonadotropina (rica en L.H.) quien se ha demostrado altamente eficaz para prevenir la involución luteal en lanares, luego de administrada PGF<sub>2α</sub>. (25)

Nett y col. (19) encuentran en suero de ovejas preñadas tasas elevadas de PGE<sub>2α</sub>, en las primeras etapas de la gestación. Lo cual supondría para ésta un papel de soporte de la función luteal luego de la concepción.

La Progesterona secretada por el cuerpo lúteo, es la hormona que cumple un mayor número de funciones, en cuanto a la implantación y posterior desarrollo del embrión. (16)

La inhibición de la síntesis de Progesterona por PGF $_{2\alpha}$ , resultaría de su unión con receptores específicos en el cuerpo lúteo, e interrupción del efecto trófico que ejerce la L.H. sobre la Adenil-ciclasa. (25)

Es trascendental destacar que en ruminantes, la liberación de PGF $_{2\alpha}$  es el efecto hormonal clave en terminar con la función luteal (secreción progesterónica) tanto en animales no gestantes como en las diferentes etapas de la gestación.

Ello nos brinda la posibilidad de accionar con fuentes exógenas de PGF $_{2\alpha}$  cada vez que creamos conveniente un cese de los efectos progesterónicos, con fines ginecológicos y/o de regulación del ciclo estral.

Como hecho significativo señalaremos que 10 a 20 días post-parto se encuentra aumentada la concentración de PGF $_{2\alpha}$  en sueros bovinos, lo que sugiere un importante papel en la involución uterina. (9)

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BERGSTROM, S. The prostaglandins and their practical applications: introductory lecture. In Prostaglandins in animal reproduction Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 1-V.
2. BONNEVAUX, J. J.; ECHEVARRIA, P.; ALVAREZ, M.; REPETTO, J. L. Evaluación a la respuesta a un análogo sintético de PG F $_{2\alpha}$  en un trabajo de inseminación artificial. Veterinaria, Montevideo, 18(79): 13-17, 1982.
3. BOURNE, G. R. A review of metabolism and clearance studies with 14-C Cloprostenol in cows. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 5-9.
4. BYGDEMAN, M. Effects of prostaglandins in the genital tract. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 47-54.
5. CATEDRA de Nutrición Animal. Facultad de Veterinaria. Grandes elementos biogénicos. Montevideo, Bolsa de Libro, 1974. p. 44.
6. CASTRILLEJO, A.; RODRIGUEZ, H. Fertilidad de semen en carneros. Veterinaria, Montevideo, 18(79): 19-21, 1982.
7. COOKE, R. G.; HOMEIDA, A. M. Plasma concentrations of 13-14 dihidro-keto PG F $_{2\alpha}$  and progesterone during oxtocyn induced oestrus in goats. Theriogenology 18(4): 453, 1982.
8. DIMOV, V.; GEORGIEW, G. Ram semen prostaglandins and its effects on fertility. J. An. Sci. 44: 1050-1054, 1977.
9. EDQUIST, L.; LINDELL, J.; KINDAHL, H. PG F $_{2\alpha}$  release at premature and normal term deliveries in the cow. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 267-277.
10. GRANSTROM, E. Prostaglandin chemistry. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 1-4.
11. HUMBOLT, P. Physiologie de la reconnaissance embryo-maternelle chez la vache. Rec. Méd. Vét. 157(1): 39-52, 1981.
12. JOHNSON, C. T. Time to onset of oestrus after the injection of heifers with Cloprostenol. Vet. Rec. 103:204-206, 1978.
13. KAMONPATANA, M., et al. Effect of PG F $_{2\alpha}$  serum Progesterone levels in the "swamp buffalo" (Bubalus bubalis). J. Reprod. Fert. 56: 445, 1979.
14. KINDAHL, H. Assay methods for prostaglandins. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 29-37.
15. LABORATORIO Hoechst. Illiren. Información sobre el producto. 1981.
16. MCDONALD, L. Reproducción y endocrinología veterinaria. 2ª ed. México, Interamericana, 1978. p. 264-269.
17. MONCADA, S.; FLOWER, J.; VANE, J. R. Prostaglandinas, prostacilinas y tromboxanos A $_2$ . In Goodman, A.; Gilman, A. Bases farmacológicas de la terapéutica. México, Interamericana, 1982.
18. NEFF, A. W., et al. PG F $_{2\alpha}$  residue studies in beef and dairy cattle. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 11-27.
19. NETT, T.; NISWENDER, G. Luteal blood flow an receptors for L.H. during PG F $_{2\alpha}$  induced luteolysis: production of PG E $_{2\alpha}$  during early pregnancy. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 117-130.
20. PINEDA, M.H. Relaciones útero-ováricas. Temas de patología bovina. Montevideo, Bolsa de Libro, 1973.
21. POYSER, N. Prostaglandin production by the uterus during early pregnancy. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 241.
22. SAUER, M. J. Hormone involment in the establishment of pregnancy. J. Reprod. Fert. 56: 725-743, 1979.
23. SEGUIN, B. Use of PG F $_{2\alpha}$  in cows with unobserved oestrus. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 343-352.
24. STRANDBERG, K. Some aspects on the pharmacology of prostaglandins. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 39-45.
25. WAKELING, A.; GREAN, L. Corpus luteum prostaglandin receptors and luteolysis. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 131-142.
26. FURR, B., et al. Effects of PG F $_{2\alpha}$  and Cloprostenol on secretion of F.S.H.; L.H.; Growth hormone, Thiroxyne and Cortisol in heifers. In Prostaglandins in animal reproduction. Copenhagen, Edquist and Kindahl, 1981. p. 55-69.



**Ivomec**<sup>\*</sup> inyectable

MATA sarnas, piojos, lombrices pulmonares y gastrointestinales.

MSD AGVET   **cibeles**

\* (ivermectin MSD) COMPANIA SOCIEDAD ANONIMA

12 de Diciembre 767 Tels.: 20 2 78 - 20 62 31 - 29 10 01