



11217
89
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE MEXICO, ASOCIACION
GINECO OBSTETRICIA S.A.**

**PROSTAGLANDINAS
Y
REPRODUCCION**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el titulo de :

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. JOSE RAMON PEREZ LOPEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1.- CAPITULO I.- QUINCA DE LAS PROSTAGLANDINAS.....	1
-Estructura y nomenclatura.....	2
-Biosíntesis.....	6
-Valoración de prostaglandinas.....	8
-Distribución tisular.....	8
-Metabolismo.....	11
-Mecanismos de acción.....	12
2.- CAPITULO II.- PROSTAGLANDINAS EN EL HOMBRE.....	13
-Función de las prostaglandinas en el semen.....	16
-Función testicular.....	20
-Espermatogénesis y motilidad espermática.....	21
3.- CAPITULO III.- LIBERACION DE GONADOTROPINAS.....	22
-Otras hormonas de la hipófisis anterior.....	24
4.- CAPITULO IV.- OVULACION Y LUTEINIZACION.....	26
5.- CAPITULO V.- PROSTAGLANDINAS EN LUTEOLISIS Y MENSTRUACION.....	30
-Luteólisis por $PGF2\alpha$	30
-Mecanismos de acción de $PGF2\alpha$ en la luteólisis.....	31
a) Cambios en el flujo.....	31
b) Receptores de $PGF2\alpha$ en el cuerpo lúteo.....	32
c) Interacción de $PGF2\alpha$ y estradiol en el ovario.....	32
d) Inhibición de la producción de la progesterona.....	33
e) Luteólisis estructural.....	34
-Luteolisinas.....	34
-Estímulos fisiológicos que liberan $PGF2\alpha$ a partir del útero.....	34
a) Esteroides ováricos.....	34
b) Oxitocina.....	35
-Luteólisis en primates.....	35
-Persistencia del cuerpo lúteo durante la gestación temprana.....	35
-Menstruación.....	36
-Estímulos para la producción de prostaglandinas en el útero.....	38
-Papel de las prostaglandinas del útero en primates.....	38
-Desórdenes menstruales.....	39
6.-CAPITULO VI.- PROSTAGLANDINAS Y ENBARAZO.....	43

-Transporte del óvulo.....	43
-Implantación.....	44
-Función placentaria, cordón umbilical y preeclampsia	46
-Efectos sobre el cuerpo amarillo.....	48
-Efectos sobre el conducto arterioso.....	48
-Efectos del embarazo sobre el metabolismo de las --- prostaglandinas.....	50
7.- CAPITULO VII.- PROSTAGLANDINAS EN EL PARTO Y LA LAC-- TANCIA.....	51
-El parto.....	51
a) Luteólisis.....	51
b) Dilatación cervical.....	51
b.1) Puentes celulares.....	53
c) Miometrio.....	53
c.1) Contractilidad.....	53
c.2) Receptores uterinos.....	54
c.3) Mecanismos de acción.....	55
d) Estímulos fisiológicos para la producción de PGs- al término en los primates.....	57
e) Teoría de la "Señal" fetal.....	58
f) Prostaglandinas en el control de la hemorragia - postparto.....	59
-La lactancia.....	59
a) Eyección.....	59
b) Producción.....	59
8.- CAPITULO VIII.- REGULACION HORMONAL DE LA LIBERACION - DE PROSTAGLANDINAS EN LOS TEJIDOS RE-- PRODUCTORES.....	61
-Utero.....	62
-Ovario.....	62
-Vías de síntesis de las prostaglandinas.....	63
-Estímulos hormonales comprobados para la liberación- de prostaglandinas.....	63
9.- CAPITULO IX.- APLICACIONES CLINICAS.....	63
-Inhibidores de la enzima prostaglandina sintetasa..	64
-DIU.....	68
- Usos de las prostaglandinas y sus análogos.....	69
a) Sincronización del estro.....	69
b) Terminación del embarazo.....	71
c) Inducción de labor de parto.....	76
d) Otros usos.....	82

10.- DISCUSION.....	83
11.- BIBLIOGRAFIA.....	87

CAPITULO I

QUIMICA DE LAS PROSTAGLANDINAS

Estructura y Nomenclatura:

Eicosanoides son los ácidos grasos que poseen 20 carbonos en la estructura de su molécula. Los tres más comunes son el ácido araquidónico (ácido 5-cis, 8-cis, 9-cis, 14-cis eicosatetraenoico), el ácido 8-cis, 11-cis, 14-cis eicosatrienoico y el ácido 5-cis, 8-cis, 11-cis, 14-cis, 17-cis eicosapentenoico.

El araquidonato es el precursor más importante de los compuestos de la familia de los eicosanoides. Los derivados oxigenados del araquidonato (llamados prostanoideos) incluyen a las prostaglandinas (PGs) y a los tromboxanos (TX). Los productos hidroxilados incluyen a los leucotrienos y lipoxinas. Las prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TX) son denominados "autacoides" para señalar que son compuestos que actúan localmente cerca del sitio de su síntesis.

Todas las prostaglandinas que existen en forma natural contienen un anillo ciclopentano entre los carbonos 8 y 12. Las letras que siguen a la abreviatura PG indican la naturaleza y la posición de los sustituyentes que tienen oxígeno y que están presentes en el anillo ciclopentano.

Las PGs de la serie 1 derivan del ácido 8, 11, 14 eicosatrienoico; las de la serie 2 derivan del araquidonato y las de la serie 3 se forman a partir del ácido 5, 8, 11, 14, 17 eicosapentenoico. Se trata pues, de ácidos hidroxiinsaturados altamente solubles.

Las letras E y F se emplearon originalmente al comprobar que los dos tipos de PGs podían separarse por reparto diferencial entre éter (E) y amortiguador de fosfato (F, del sueco Fosfat). En el lenguaje usual la letra E se atribuye a las PGs de la serie que contiene un grupo ceto (C=O) en posición 9 y un hidroxilo (OH) sustitutivo en la posición 11, mientras que las PGFs tienen un sustituto hidroxilo en lugar del grupo ceto en la posición 9. El grupo hidroxilo está en configura--

ción alfa (α) en las PGFs naturales y se denominan por ésto $PGF\alpha_s$; se produce una mezcla de $PGF\alpha_s$ y $PGF\beta_s$ por reducción química del grupo ceto 9 de PGE. Las PGA y PGB provienen de PGE y son obtenidas mediante tratamiento ácido (A) y alcalino (B) respectivamente; las PGA y PGC son isómeros de las correspondientes PGB obtenidas mediante tratamiento con alcalinos.

El esqueleto del ácido graso cíclico en el cual se basan las PGs se denomina "ácido prostanoico"; los compuestos que carecen del doble enlace 13-14 se prefijan dihidro.

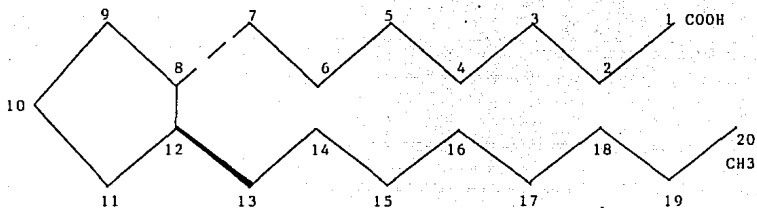
Las características siguientes sirven para una correcta identificación de las PGs:

- Todas las PGs son ácidos grasos de 20 carbonos con un núcleo anillo ciclopentano incluido entre los carbonos 8 y 12; los carbonos se enumeran del 1 al 20 a partir del radical carboxilo hasta el grupo metilo terminal.
- Todas las PGs contienen un sustituyente 15 hidroxil y una doble ligadura en posición trans en el carbono 13.
- Los grupos mayores se identifican por letras: PGE, PGF PGA y PGB; las diferencias entre los grupos dependen de diferencias en el anillo estructural.
- El grado de insaturación se indica por el numeral sub crito; PGE1 tiene una doble ligadura en la posición 13 PGE2 posee además otra ligadura de tipo cis en la quinta posición y PGE3 tiene una tercera doble ligadura en el carbono 17. El grado de insaturación en $PGF1\alpha$, $PGF2\alpha$ y $PGF3\alpha$ es el mismo que en las primeras, la diferencia radica únicamente en el anillo estructural.

Las seis PGs naturales de las series E y F: $E1$, $E2$, $E3$, $F1\alpha$, $F2\alpha$ y $F3\alpha$ se denominan "primarias" puesto que ninguna sirve como precursora de otra.

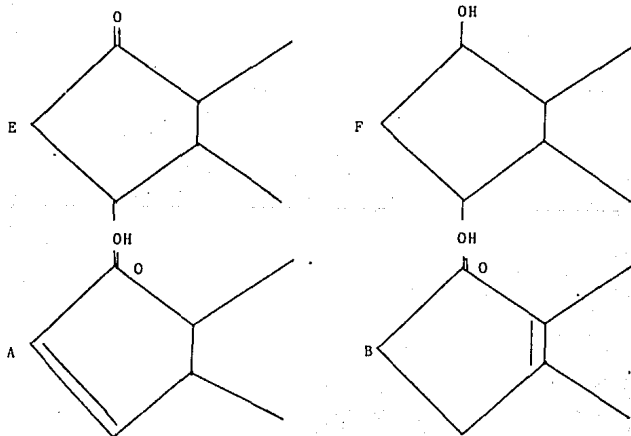
Las principales PGs obtenidas de tejidos humanos son --- PGE2 y $PGF2\alpha$.

Hasta ahora se han identificado cuatro series de PGs: -- A, B, E y F, en las que cada grupo contiene un número de compuestos relacionados entre sí con actividad biológica similar - Las PGs aisladas por Bergstrom se denominaron PGE1 y $PGF1$; no se han identificado aún isómeros $PGF\beta$ en la naturaleza.

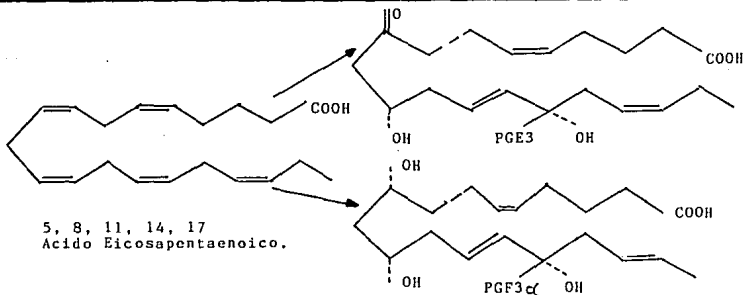
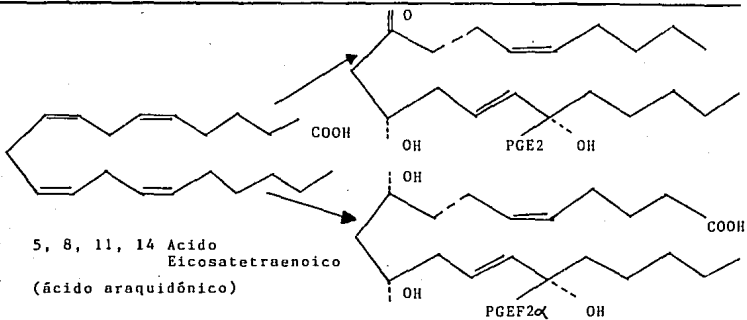
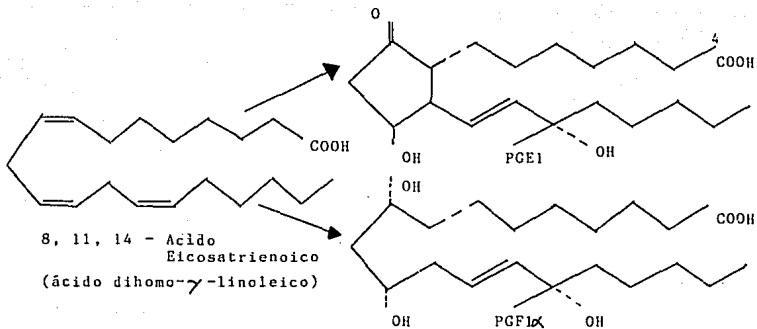


Acido Prostanico (Ac - 7 [2 - octilciclopentil] heptanoico)

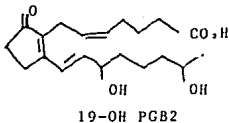
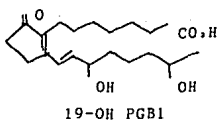
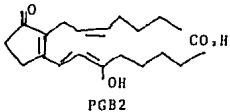
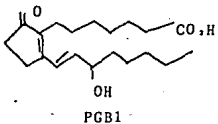
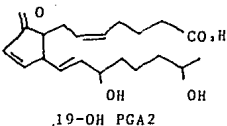
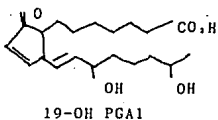
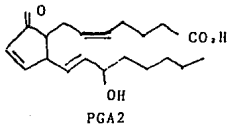
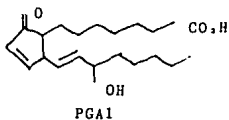
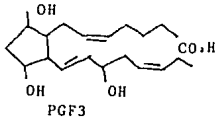
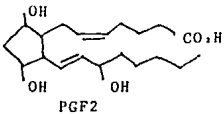
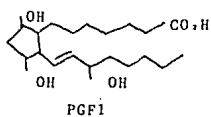
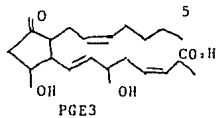
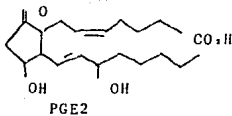
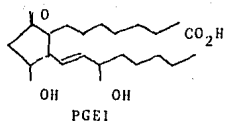
Estructura básica común a todas las prostaglandinas.



Diferencias estructurales entre las prostaglandinas de las series E, F, A y B.



Las seis prostaglandinas "primarias" y sus precursores.



Estructuras químicas de catorce
prostaglandinas de presentación
natural.

La denominación "PROSTAGLANDINA" significa que las mismas sean secretadas por la glándula prostática. No obstante, el líquido prostático no presenta de manera importante actividad similar a las PGs.

Se sabe que hay tres sistemas glandulares principales - contribuyentes a la eyaculación, los cuales se vacían sucesivamente: la primera parte del eyaculado procede de la glándula prostática y contiene la mayor parte de la fosfatasa ácida presente en el semen; la segunda parte conteniendo los espermatozoides está secretada por los testículos, epidídimo y conductos deferentes; la tercera consiste principalmente de la secreción de las vesículas seminales y contiene la mayor concentración de fructosa.

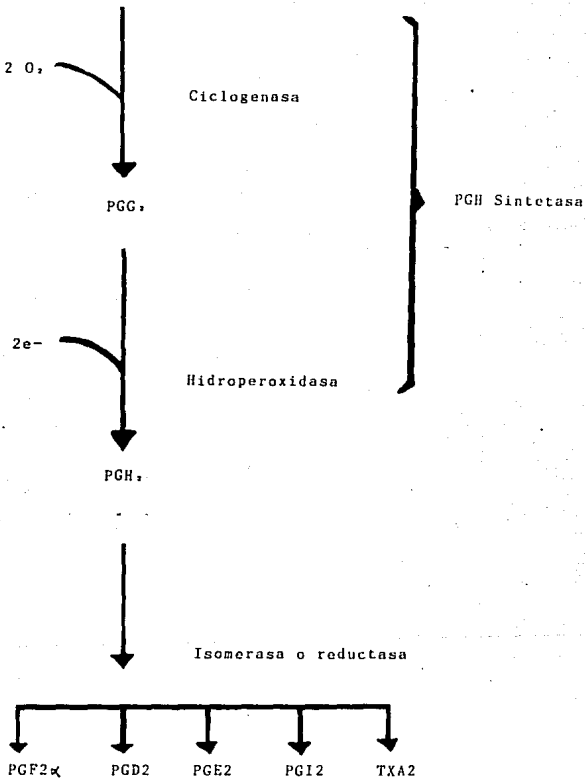
Eliasson (1959) demostró que las PGs del semen humano - se originan en las vesículas seminales; su estudio lo llevó a cabo empleando el método de la "eyaculación fraccionada" - de Lundquist en el que se coleccionan distintas partes del eyaculado en distintos recipientes, y cada recipiente es analizado para los compuestos específicos de cada uno de los tres sistemas glandulares que contribuyen a la producción del semen, esto es: fosfatasa ácida, espermatozoides y fructosa. Mediante esta técnica Eliasson demostró que las PGs y la fructosa parten del mismo origen, o sea, de las vesículas seminales.

Biosíntesis:

Las PGs se sintetizan a partir de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos como el ácido dihomo-gamma-linolénico (ácido cis-eicosa-8,11,14 trienoico), ácido araquidónico (ácido cis-eicosa 5,8,11,14 tetraenoico) derivados del ácido linoleico dietético; y del ácido 5,8,11,14,17, pentenoico dando respectivamente: PGE1, PGE2 y PGE3.

La biosíntesis requiere incubación con extracto de glándula vesicular y se efectúa mediante un sistema enzimático - asociado a la fracción microsomal y por un factor termostable presente en el sobrenadante. El aislamiento en forma pura cristalina a partir de la glándula vesicular de la oveja de las primeras dos prostaglandinas: PGE1 y PGF1 α fué logra

Acido Araquidónico



Transformación de PGH₂ en las formas activas de prostaglandinas y tromboxanos.

do por Bergström y Sjövall en 1957.

El ácido araquidónico es un componente de los fosfolípidos de la membrana plasmática y puede ser liberado por la enzima fosfolipasa A2.

Las reacciones son catalizadas por sistemas enzimáticos que pueden extraerse de las vesículas seminales y de diversos tejidos de vertebrados e invertebrados. El oxígeno molecular participa en las oxidaciones. La actividad de síntesis de PG en fracciones tisulares aumenta por acción de las catecolaminas, serotonina y estrógenos.

Hay una actividad alta de conversión del sustrato a PGs sobre todo en la vesícula seminal, médula renal, vejiga urinaria, pulmón, tubo digestivo y branquias de los peces: estos tejidos convierten hasta 15% del sustrato. Otros tejidos convierten 2 a 3% únicamente.

Valoración de Prostaglandinas:

La actividad de tipo prostaglandina puede descubrirse y valorarse por métodos biológicos sensibles que utilizan tejidos aislados como ileon (rata), colon (rana), fondo gástrico (rata) y útero (rata). Las PGs liberadas hacia el torrente vascular pueden descubrirse y medirse haciendo pasar la sangre por un circuito extracorporeal sobre uno o más tejidos sensibles.

Las PGs de diversos tipos pueden separarse por diferentes métodos de extracción o por cromatografía. La técnica de radioinmunovaloración se ha utilizado con buen resultado. Pueden prepararse anticuerpos específicos que permiten discriminar entre PGs de diversos tipos y sus metabolitos. La identificación de los diversos tipos de PGs se ha facilitado mucho con el empleo de la cromatografía de gas/líquido con un detector espectroscópico de masas.

Distribución tisular:

La distribución de estas sustancias no es exclusiva de las glándulas del tracto genital; se han encontrado también en el tejido mamario, fluido menstrual, endometrio, pulmón; timo, tiroides, bronquios, mucosa estomacal, iris, músculo cardíaco y nervios

DISTRIBUCION DE PROSTAGLANDINAS PRIMARIAS EN TEJIDOS Y LIQUIDOS HUMANOS

FUENTE	PROSTAGLANDINAS				
	E1	E2	E3	F1	F2
Fluido Menstrual		+			+
Endometrio		+			+
Fluido Amniótico	+	+		+	+
Cordón Umbilical	+	+		+	+
Sangre durante la Labor					+
Vasos Placentarios	+	+		+	+
Decidua	+	+		+	+
Tiroides		+			+
Médula Adrenal	+				+
Pulmón	+				+

DISTRIBUCION DE PROSTAGLANDINAS EN TEJIDOS Y LIQUIDOS ANIMALES

FUENTE	PROSTAGLANDINAS
Fluido seminal del conejo y oveja	E1 E2 E3 F1 α F2 α
Vesícula seminal de la oveja	E1 E2 E3 F2 α
Pulmón de la oveja	E2 F2 α
Pulmón de cerdo y mono	F2 α
Pulmón de bovino	F2 α F3 α
Iris del conejo y buey	F2 α
Cerebro bovino	F2 α
SNC del gato	F2 α

cardíaco y nervios.

Además se ha demostrado secreción espontánea de estas sustancias a partir de diversas fuentes tisulares: corteza somatosensorial del gato, cerebelo, intestino, cáncer de tiroides, feocromocitoma, sarcoma de Kaposi, etc.

Estos compuestos participan como moduladores de estímulos neuroendocrinológicos, inmunológicos, vasculares, etc. En el humano, el papel fisiológico de estas sustancias involucra todos los tejidos del organismo y tienen relación con mecanismos de transporte bioenergéticos, de respuesta inmune, etc; siendo el plasma seminal humano la fuente más rica en prostaglandinas que se conoce: se han aislado 13 compuestos a partir de éste.

Metabolismo:

Las PGs no se almacenan en la célula; la síntesis es pequeña normalmente y solo se incrementa como respuesta a ciertos estímulos en forma aguda. En estas condiciones, después de la estimulación se incrementa en 10 a 30 seg. la producción durante 1 a 5 min. y luego se detiene.

El requisito indispensable para la biosíntesis es la disponibilidad de araquidonato libre a partir del ácido araquidónico esterificado de los fosfolípidos de las membranas celulares cerca del sitio activo de la enzima PGH-sintetasa, que lo convierte en endoperóxidos mediante acción ciclooxigenasa (inserción de átomos de oxígeno) e hidroperoxidasa (reductora). El endoperóxido es convertido a la forma activa de las PGs por una segunda enzima: isomerasa o reductasa.

Los mecanismos por los cuales se libera el araquidonato se dividen en:

- a) Fisiológicos: hormonales (angiotensina II, bradikinina y epinefrina), proteínas (trombina) y complejos Ag-Ac.
- b) Patológicos: isquemia, daño mecánico, venenos, ionóforos de calcio, etc.

El paso inicial en el metabolismo de las PGs es la oxidación del grupo hidroxilo en la posición C-15. Esta fase im

portante es catalizada por una enzima específica: la PG-des-hidrogenasa, ampliamente distribuida en los tejidos de los mamíferos, pero especialmente abundante en los pulmones y en la placenta. Después de la conversión del grupo hidroxilo al grupo cetona, se produce una reducción de la unión doble C13-14. Estas variaciones metabólicas en la posición C15 conducen a una reducción en la actividad metabólica; el metabolismo ulterior conduce a ácidos dicarboxílicos en el carbono 16 los cuales se hallan en la orina.

Las vías metabólicas de las PGs son (principalmente hígado y riñón):

- a) Beta oxidación resultando éstas en dinor y tetranor compuestos de dos y cuatro carbonos respectivamente.
- b) Deshidrogenación en el grupo C-15 hidroxilo,
- c) Reducción de la doble ligadura entre C-13 y C-14.

Mecanismos de acción:

Se resumen en dos modalidades:

- a) Modulación de la adenilciclase (activación)
- b) Facilitación del transporte de iones. Las PGs (E2 y F2) inhiben el secuestro ATP-dependiente del calcio en el retículo sarcoplásmico y aumentan por ésto la concentración de calcio intracelular lo cual conduce a la activación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina, a la fosforilación de ésta y por lo tanto a la interacción de la miosina fosforilada y de la actina (desencadenamiento de la actividad uterina).

CAPITULO II

PROSTAGLANDINAS EN EL HOMBRE

El líquido seminal produce disminución en la amplitud y frecuencia de las contracciones espontáneas en el miometrio no gestante; la intensidad de la respuesta depende de la dosis y del estado hormonal del músculo.

Aunque el miometrio responde a PGE mediante relajación en cualquier momento del ciclo menstrual, la respuesta disminuye en el tiempo de ovulación; este efecto se incrementa en presencia de bajos niveles de potasio extracelular.

Los efectos de PGA, PGB y compuestos 19-hidroxiados -- son similares a los de PGE pero menos pronunciados; las PGs del grupo F estimulan un incremento en la frecuencia y amplitud de las contracciones. Si se mezclan el efecto de los componentes es aditivo.

El pico de la actividad espontánea de PGF ocurre en periodo premenstrual. Altas dosis causan inhibición; las bajas permiten una elevación del tono y amplitud de contracción. - La adición de vasopresina u oxitocina juntas o separadas no altera el patrón de contractilidad del miometrio humano no gestante.

Las fibras circulares y longitudinales del cérvix de la mujer no embarazada demuestran contractilidad isotónica e isométrica espontáneas. PGE2 ocasiona una relajación marcada de éstas; PGF2 α ejerce un efecto variable.

Se han identificado trece PGs en el plasma seminal humano, el cual contiene predominantemente PGs de la serie E: PG E1 y PGE2 son las más abundantes (50 g/ml) siendo éstas presentes en iguales proporciones; la aumentada concentración de PGE1 no es habitual pues se ha observado que en otros tejidos y secreciones predomina mucho más la PGE2.

Los estudios iniciales en vesícula seminal de animales mostraron un alto contenido de ácido dihomogammalinónico en relación con otros tejidos, lo cual sustenta este incremento de PGE1 en el plasma seminal. La concentración de derivados 19-hidroxiados de PGA y PGB fue similar a la concen--

CONCENTRACION (g/ml)PGs EN SEMEN HUMANO

PROSTAGLANDINA	Nº DE MUESTRAS	PROMEDIO \pm D.E.	RANGO
PGE	22	73.2 \pm 71.6	2-272
19-OH PGE	22	276 \pm 240	53-1094
PGF	17	2.1 \pm 1.8	0.1-7,0
19-OH PGF	16	18.3 \pm 14.1	3-62

PROSTAGLANDINAS EN EL SEMEN HUMANO

GRUPO	SUBGRUPO	CONCENTRACION
PGE	E1	25
	E2	23
	E3	5.5
	Total	(53.5)
PGF	F	3.6
	F2	4.4
	Total	8.0
PGA-B	A1	50
	A2	
	B1	
	B2	
PG 19 OH A-B	19 OH A1	200
	19 OH A2	
	19 OH B1	
	19 OH B2	

tración de PGE. No se sabe si PGA y sus isómeros PGB se forman naturalmente por la vesícula seminal o provengan de de hidratación de PGE durante la extracción y análisis químicos parece que realmente PGA derivara de deshidratación de PGE - durante el proceso.

Estudios más recientes en semen fresco mostraron como principales componentes a los 19-OHPGE1 y 19-OHPGE2 en mucho más abundancia que PGE1 y PGE2; también predominaron los com puestos 19-OHPGF. Además PGA y PGB junto con sus derivados - 19-OH no se detectaron, demostrando así que PGA y PGB se for man por descomposición de la PGE en el semen. Parece ser entonces que la vesícula seminal humana secreta únicamente 9- prostaglandinas: PGE1, PGE2, PGF1 α , PGF2 α y sus derivados 19-OH correspondientes , y PGE3.

Los niveles de PGs en el semen humano están bajo el con trol de la testosterona.

El tratamiento del hipogonadismo masculino resulta en - una caída de la concentración de 19-OHPG a menos del 20% del nivel normal; PGE también disminuye. Después del tratamiento de sustitución, 19-OHPG y PGE se incrementan y existe una co rrelación clara entre la concentración de éstas y la dosis - de testosterona. Bajas concentraciones de PGs se han observa do en semen de hombres con elevada concentración espermática cuyo significado fisiológico no se ha determinado todavía

No se ha detectado presencia de 19-OHPG en testículos, - epidídimo, vasos deferente, ampulla o próstata.

Se ha observado en experimentación con monos que las -- PGs se sintetizan rápida e inmediatamente antes de ser liberadas, una excepción a la norma.

Función de la Prostaglandinas en el Semen:

El esperma se expelle desde la cauda del epidídimo hacia los vasos deferentes: en los primates se ha supuesto que - las PGs intervienen en el mecanismo de la eyaculación. En el

hombre hipogonádico, en el cual las PGs está disminuídas en un 80%, el tratamiento con testosterona vuelve posible la eyaculación aunque el volumen de semen sea reducido; altas dosis de aspirina disminuyen la concentración de PGs en el plasma seminal humano por arriba del 80% pero estos sujetos no tienen interferencia con la eyaculación, aunque posiblemente la disminución de PGs no haya sido suficiente para interferir la eyaculación normal en éstos.

En consecuencia, es difícil establecer el verdadero papel de las PGs en el mecanismo eyaculatorio.

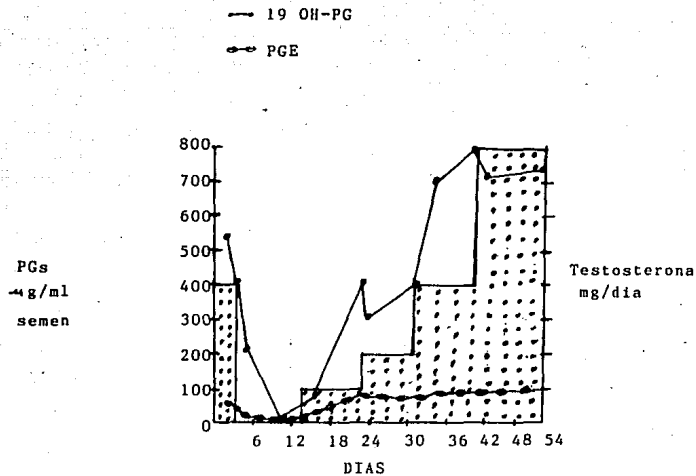
El semen se deposita en la vagina y como la fertilización tiene lugar en el oviducto, el esperma tendrá que viajar desde el sitio de depósito al de fertilización. Se reconocen dos maneras como esto se lleva a cabo:

- Transporte espermático:** el cual implica un movimiento pasivo del esperma y su traslación por mecanismos contractiles en la musculatura del tracto reproductor.
- Migración espermática:** que depende de la motilidad intrínseca de la célula espermática.

El semen se encuentra en la trompa de Falopio 30 min. después de la cópula, indicando ésto que el transporte espermático es de primera importancia. La motilidad es importante en determinadas regiones del tracto reproductor como es el cérvix y la unión úterotubaria, los cuales forman una barrera natural a la penetración espermática; existe la posibilidad de que en estos procesos participen las PGs.

PGE1 no ejerce efectos sobre la motilidad espermática, captación de oxígeno, utilización de fructosa o producción de lactato. La 19-OHPGE disminuye la respiración del esperma humano cuando se utiliza fructosa como sustrato pero no afecta la producción de lactato; si se utiliza glucosa como sustrato entonces disminuye la producción de CO₂ y estimula la glicólisis..

El aumento en la concentración de PGF₂α inhibe la moti



Efecto de la testosterona sobre
 los niveles de prostaglandinas
 en semen de un hombre con hipo-
 gonadismo.

lidad (250 μ g/ml) pero esta concentración no es fisiológica. Otras PGs no ejercen efectos cuantificables .

En consecuencia, no existe una correlación clara entre la motilidad espermática y las prostaglandinas presentes en el semen humano.

Se ha demostrado que las PGs colocadas en la vagina afectan tanto a útero como a trompas. In vitro, las PGs pueden contraer o relajar el útero, según la que se utilice, la especie animal de que se trate y el estado hormonal de ésta.

En los experimentos originales de Von Euler, realizados con extracto de vesícula seminal, la mezcla siempre contrajo las tiras de útero humano in vitro. In vivo el tratamiento con PGFs siempre causa contractilidad del útero; PGE contrae también el útero excepto durante la menstruación, periodo en el cual produce relajación . En el periodo preovulatorio inmediato el útero es particularmente insensible a las prostaglandinas, y PGE2 causa relajación. Aún no se ha esclarecido el efecto de las 19-OHPGs.

El semen instilado dentro de la vagina usualmente produce contracción uterina, aunque no invariablemente; además, cuando el útero se contrae el cérvix se relaja. En consecuencia, estas dos acciones pueden compararse a un mecanismo de succión que transporta al semen dentro del útero, y podría deberse a las PGs presentes en el plasma seminal .- Sin embargo , existe aún la barrera cervical de moco: PGF2 α (pero no PGE2) en concentraciones fisiológicas incrementa la penetración y motilidad del esperma a través del moco cervical in vitro; el mayor efecto se observa con moco obtenido exactamente antes de la ovulación.

Es posible entonces que PGF2 α sea permisiva a la penetración espermática en el moco cervical, aunque esta aseveración amerita corroborarse in vivo.

Ya dentro del útero, el esperma debe viajar a la región ampular de la trompa de Falopio. La PGF siempre incrementa la motilidad tubaria; los 19-OHPGE y 19-OHPGF tiene acción -

similar a sus familiares PGE y PGF.

La Trompa de Falopio humana produce diferentes respuestas en presencia de PGE1 y PGE2 in vitro dependiendo del segmento de que se trate: el proximal se contrae con PGE mientras que los demás se relajan; PGE3 y PGI1 relajan, mientras que PGF1 α y PGF2 α contraen todos los segmentos. Se ha observado que PGE2 y PGI1 relajan la capa muscular interna circular y contraen la longitudinal externa de la porción ístmica de la trompa. PGF2 α contrae ambas.

In vivo PGE2 induce relajación de la trompa mientras que PGF2 α provoca contracción; los efectos de los derivados 19-OH no se han ratificado en la mujer.

Es probable que exista en el semen humano una cantidad suficiente de prostaglandinas para ejercer efecto detectable sobre las trompas; sin embargo, como existen en forma de mezcla de diferentes PGs, el efecto de esta mezcla sobre las trompas no se ha determinado.

Se ha reportado la presencia de un inhibidor de la acción prostaglandínica en el semen de humanos y de ovejas el cual actúa en la vagina en cuanto el semen es expelido durante el coito; pudiera éste no afectar útero y trompas puesto que no se absorbe en cantidades suficientes a partir de la vagina. En apoyo de esta teoría se ha observado que la inyección intravascular de semen no afecta la motilidad de las trompas y se ha comprobado un incremento de la motilidad uterina con el semen instilado intravaginalmente.

Función testicular:

Según estudios realizados en animales parece existir una interacción entre las hormonas hipofisarias, andrógenos y PGs producidas por el testículo y otros tejidos del tracto reproductor del varón, aunque se evidencian diferencias entre especies e incluso de acuerdo a la madurez sexual de un mismo individuo.

Las PGs inhiben la producción de testosterona por las células de Leydig in vitro indicando ésto que actúan direct \underline{a}

mente sobre las células productoras de testosterona; sin embargo, in vivo estos efectos parecen deberse a cambios en el flujo sanguíneo testicular pues se ha observado que PGE1, PGE2 y PGF2 α disminuyen el flujo sanguíneo del testículo en -- animales.

En consecuencia, teóricamente ocurriría una disminución en el aporte de gonadotropinas y nutrientes al testículo, lo cual podría disminuir el metabolismo del colesterol y por lo tanto la producción de testosterona.

Espermatogénesis y motilidad espermática:

PGE y PGF disminuyen la espermatogénesis deteniendo la fase meiótica de la división celular, con lo cual degeneran los espermatocitos; reflejado esto en un decremento significativo del número de espermátides. Además, se daña el epitelio germinal y aparecen muchas más formas inmaduras de células germinales en los túbulos seminíferos, rete testis y epidídimo.

La contracción espontánea de la cápsula testicular y túbulos seminíferos puede prevenirse mediante tratamiento con indometacina, y esta contractura se restaura administrando PGs.

Todos estos hallazgos se han efectuado en tejidos de animales no habiéndose verificado aún la correlación en el humano.

Es interesante que en macho con disminución de la fertilidad ésta se incrementa con la aspirina, pero los altamente fértiles no son afectados por ésta. En consecuencia, puede ser que la fertilidad masculina sea regulada por PGs y que la sobreproducción o suprasensitividad a las PGs jueguen un papel todavía no determinado en la infertilidad masculina.

CAPITULO III

LIBERACION DE GONADOTROPINAS

Las gonadotropinas FSH y LH son sintetizadas y liberadas por la hipófisis anterior y actúan sobre las glándulas sexuales en ambos sexos.

En el hombre, LH estimula la producción de testosterona por las células de Leydig del testículo. FSH es necesaria para la función de las células de Sertoli y el inicio de la espermatogénesis, aunque el proceso puede ser mantenido más tarde por la testosterona en ausencia de FSH.

En la mujer, FSH y LH actúan sobre el ovario estimulando el desarrollo folicular, la maduración ovular y la ovulación y luteinización de un folículo ovulado en cuerpo lúteo. Los estrógenos, principalmente el estradiol, son secretados por los folículos preovulatorios; el cuerpo lúteo secreta principalmente progesterona y poco o mucho estrógeno según la especie de que se trate. Pequeñas cantidades de andrógeno son también elaborados en el ovario; en algunas especies la prolactina es también necesaria para la máxima producción de progesterona y testosterona.

El control neuroendócrino de la secreción de gonadotropinas es un proceso complejo, no dilucidado aún completamente.

La liberación de gonadotropinas está controlada por un decapeptido producido por las neuronas de la eminencia media del hipotálamo. Siguiendo la liberación a partir de las terminaciones nerviosas el decapeptido viaja a la glándula pituitaria anterior por vía de los vasos sanguíneos porta-hipofisarios. Originalmente fue llamado "Hormona Liberadora de LH (LH-RH)" o "Factor Liberador de LH (LH-RF)"; actualmente se sabe que este factor libera tanto LH como FSH y se denomina "Hormona Liberadora de Gonadotropinas (Gn-RH)".

La secreción ocurre por pulsos y la liberación de FSH y LH es también pulsátil pero aún no se sabe cómo un pulso de-

GnRH puede liberar un pulso de FSH o LH. Es fácil de mostrar la liberación de LH por administración de GnRH pero no la de FSH; esto ocurre probablemente porque la liberación de FSH - sea específicamente inhibida por una hormona proteica: la -- inhibina, secretada por las gónadas.

Las hormonas esteroideas de la gónada modulan también la liberación de FSH y LH. En el hombre, la testosterona inhibe a GnRH y por lo tanto también la liberación de gonadotropina por acción hipotalámica. La testosterona también reduce la -- respuesta de la hipófisis a GnRH para liberación de LH y eleva la respuesta de liberación de FSH. La castración resulta en un ascenso de los niveles de FSH y LH en el plasma.

En la mujer, la progesterona inhibe la liberación de GnRH en el hipotálamo. También reduce LH y FSH pero su efecto sobre LH es mucho mayor que sobre FSH; esto puede ocurrir -- porque la progesterona actúa sobre la hipófisis suprimiendo la liberación de LH lo cual facilita la liberación de FSH.

El estradiol suprime la liberación de FSH y LH actuando sobre el área hipofisotrófica (área alrededor de y que incluye la eminencia media) para suprimir la salida del GnRH. La ooforectomía resulta en un aumento de los niveles circulantes de LH y FSH lo cual puede reducirse administrando estradiol. En el animal intacto, el estradiol junto con la progesterona ejercen una retroalimentación negativa sobre la se creación de gonadotropinas.

El estradiol también estimula la liberación de LH y FSH por un mecanismo de retroalimentación positiva: estimula el área preóptica y por vía nerviosa causa un incremento en la liberación pulsátil de GnRH desde las neuronas de la eminencia media. El paso de GnRH hacia la hipófisis anterior provoca un aumento claro en la liberación de LH y un poco de FSH. Este también ejerce una acción directa sobre la hipófisis -- para facilitar la liberación de gonadotropinas.

Esta retroalimentación positiva del estradiol es muy importante en la situación fisiológica. Una descarga ovulatoria de estradiol causa un pico de liberación de LH la cual -- actúa sobre el ovario para causar ovulación y luteinización y por lo tanto secreción de progesterona. El bloqueo del estradiol o de LH previene la ovulación y luteinización y ocu-

rre en este caso un ciclo anovulatorio. El tratamiento con - fentolamina, droga bloqueadora del receptor alfa adrenérgico, impide la liberación de LH indicando así que existe un mecanismo adrenérgico implicado en la liberación de gonadotropinas.

En las monas ovariectomizadas se han observado lesiones hipotalámicas, carencia endógena de GnRH, así como una larga - reducción en el plasma de los niveles de GnRH. La secreción de LH y FSH se restablece mediante una infusión intermitente de GnRH y el tratamiento con estradiol resulta en una baja - de las gonadotropinas seguida de una descarga masiva de estas hormonas; este patrón bifásico de liberación es similar al observado en monas no ooforectomizadas.

Estas observaciones sugieren que el estradiol ejerce am bas retroalimentaciones, positiva y negativa, sobre la liberación de gonadotropinas a nivel pituitario.

Evidencias recientes indican que también las PGs están involucradas en la liberación de las gonadotropinas.

En el mono macho la inyección de PGF2 α o PGE2 incrementa los niveles plasmáticos de LH, mientras que los de FSH no se modifican. El tratamiento con indometacina no modifica la liberación de LH en respuesta a una inyección de GnRH indicando así que las PGs pituitarias no modulan la liberación - de LH en el hombre.

La PGF2 α administrada a mujeres en el inicio de la fase lútea evita la liberación de LH, aunque causa un incremento transitorio cuando se administra en la fase lútea tardía. La aspirina en dosis altas (2.5 a 6.5 grs/día) administrada durante la primera parte del ciclo menstrual no previene el pico ovulatorio de LH.

A partir de estas observaciones, parecería que las PGs endógenas no están involucradas en la liberación de LH en el humano, aunque faltan estudios mayores con inhibidores de la PG-sintetaza más potentes.

OTRAS HORMONAS DE LA HIPOFISIS ANTERIOR:

Las prostaglandinas no solo juegan su papel en la secreción de gonadotropinas por la hipófisis anterior; se ha ob--

servado liberación de prolactina, hormona del crecimiento y ACTH después de la administración de PGs en algunas especies incluyendo al humano. La liberación de TSH no se afecta. La liberación de PRL y ACTH es otra vez debida a acciones sobre el hipotálamo mientras que la de GH es debida a acciones tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis anterior.

La indometacina disminuye el ascenso en los niveles de prolactina inducidos por estradiol; esta depresión se recupera administrando PGE o PGE2. Además, suprime la liberación -- pulsátil de GH en ratas ovariectomizadas y en las castradas-- tratadas con estradiol; esta supresión es otra vez revertida por PGE y PGE2.

La administración oral aguda de indometacina o aspirina a humanos no afecta los niveles de ACTH o cortisona.

La indometacina colocada dentro del hipotálamo de la rata previene la hipertrofia adrenal consecutiva que sigue a -- la adrenalectomía unilateral y la liberación de ACTH en situaciones de stress.

En consecuencia, las PGs hipotalámicas parecen necesarias para la liberación de ACTH, PRL y GH tanto como para LH.

McLeod y Lehmyer observaron que PGE1 y PGE2 causan liberación de GH en la rata; PGA incrementa la síntesis de GH-- pero no su liberación. PGF2 α fué inefectiva.

Burke estudió el efecto de PGE1 y E2, PGF1 α , y Fl α - sobre la adenilciclasa tiroidea, endocitosis y oxidación de la glucosa in vitro. Estas PGs incrementan la actividad de adenilciclasa en la mitocondria del tiroides de la oveja y estimulan la endocitosis de coloides en el tiroides ovino, pero solamente PGE1 y PGE2 aumentan la oxidación de la glucosa. - Cada prostaglandina incrementa aisladamente la liberación de yodo radioactivo en el tiroides del ratón in vivo, pero cuando se adiciona una dosis submáxima de TSH (tirotropina) o - LATS (factor estimulante del tiroides) se reduce significativamente el efecto hormonal.

Estos datos sugieren que TSH (y por lo tanto, LATS) y - las PGs compiten por un mismo sitio receptor de adenilciclasa en el tiroides.

CAPITULO IV

OVULACION Y LUTEINIZACION

El cuerpo lúteo es único entre los órganos endócrinos - en el sentido de que se forma, ejerce su función y regresa - dentro de la duración de un ciclo reproductor, que es bastante corto cuando se compara con la duración de la vida del animal.

En el ciclo ovárico normal, un folículo se desarrolla, madura, se rompe con liberación de un óvulo y a continuación, a partir de las células de la granulosa que revisten el folículo, se forma el cuerpo lúteo. Si el óvulo liberado no es fecundado, el cuerpo lúteo alcanza un nivel máximo de secreción máxima de progesterona y degenera rápidamente; si el óvulo es fecundado hay una prolongación de la secreción de progesterona luteínica que mantiene al endometrio para el desarrollo del embrión.

Se conoce el estímulo para la prolongación de la actividad del cuerpo lúteo: la placenta embriónica secreta gonadotropina coriónica que es el agente responsable de este efecto. Por el momento sin embargo no se ha descrito ningún agente conocido que gobierne la degeneración del cuerpo lúteo en los primates.

Puede ser que en alguna forma intervenga el útero, ya que la extirpación de éste al principio de la fase luteínica de un ciclo reproductor o en el pseudoembarazo prolonga la duración de la vida funcional del cuerpo lúteo en muchas especies. La histerectomía durante un pseudoembarazo en especies con úteros bicornes determina una prolongación del cuerpo lúteo y cada cuerno del útero parece afectar preferentemente al ovario ipsolateral, es decir, si se extirpa el cuerpo uterino persiste el cuerpo lúteo en el ovario adyacente - mientras que regresiona el cuerpo lúteo en el ovario del lado opuesto en el momento esperado.

Pharriss en 1969 propuso que la duración de la vida del cuerpo lúteo está controlada críticamente mediante el flujo sanguíneo local. La hipótesis supone que el útero es lugar -

de síntesis o almacenamiento de una sustancia vasoconstrictora que se libera en respuesta a los esteroides luteínicos ocasionando una constricción sobre la vía venosa compartida por el útero y el ovario adyacente; esta disminución del flujo sanguíneo fuera del ovario limitaría realmente la perfusión del mismo y a su vez podría ser perjudicial para una glándula con un metabolismo tan intenso. En este caso la histerectomía remueve la fuente productora de esta sustancia lo cual prolongaría la vida del cuerpo lúteo; en primates y marsupiales la existencia del cuerpo lúteo no se afecta por esta intervención.

La prostaglandina $F2\alpha$ cumple los requisitos para este hipotético venoconstrictor uterino. Se ha notificado que esta PG aumenta selectivamente el tono venoso sin alterar el tono de las arterias (Montgomery, 1968), y esta PG ha sido identificada en el tejido uterino (Pickles y Cols., 1965).

La influencia de las PGs en la función del ovario no recibió atención hasta que Pharriss y cols. investigaron la actividad luteolítica de éstas. El tratamiento de primates con $PGF2\alpha$ después de la fertilización provoca regresión del cuerpo lúteo, efecto también observado con la administración del compuesto en el inicio de un ciclo fértil; este fenómeno se asocia con disminución marcada del nivel sérico de progesterona, indicando ésto la degeneración del cuerpo lúteo. En mujeres tratadas con $PGF2\alpha$ se observan fenómenos similares sin prolongación del intervalo normal de las menstruaciones; sin embargo, no ocurre prolongación de la vida funcional del cuerpo lúteo posthisterectomía.

Se ha acumulado evidencia que sugiere que en primates y humanos la $PGF2\alpha$ no ejerce su efecto luteolítico a través de la hipófisis (Cornette y Pharriss, 1970) ni a través del útero (Blatchley, 1969), ni tampoco inhibe directamente la esteroidogénesis del cuerpo lúteo (Pharriss y Gutknecht 1968)

Marsh presentó evidencias que sugieren que la esteroidogénesis iniciada por PGs incluye la activación del AMP cíclico: demostró que PGE_2 estimula la actividad de adenilciclase

en el cuerpo lúteo de bovinos in vitro.

LH, así como inicia la ovulación, causa luteinización - del folículo ovulado formándose así una nueva estructura: el cuerpo lúteo, el cual secreta progesterona. Esta acción este roidogénica de LH es mediada por el AMP cíclico.

Una de las primeras acciones descubiertas de las PGs en el campo de la reproducción fué la habilidad de las PGEs de estimular la secreción de progesterona por el tejido ovárico y el cuerpo lúteo in vitro. Las PGFs también ejercen esta acción pero son menos potentes. PGE1 y PGE2 estimulan la adenil ciclase ovárica causando una elevación en los niveles de AMP cíclico en lo cual simulan la acción de LH. Posteriormente se encontró que aunque la indometacina bloquea la ovulación y los niveles de PGs, no previene la luteinización, la producción de AMP cíclico ni la esteroidogénesis.

En consecuencia, LH causa luteinización del folículo y secreción de progesterona, pero el óvulo que da atrapado en el folículo, por lo que ocurre un ciclo infértil o pseudoembarazo. PGE2 no constituye entonces unsegundo mensajero en el ovario sino que tal papel corresponde legítimamente al AMP cíclico.

Por lo tanto: PGE2 simula la acción de LH en el ovario estimulando la maduración ovular, la ovulación y luteinización, la acumulación de AMP cíclico y la esteroidogénesis. Sin embargo, solamente en el proceso ovulatorio se aprecia un papel real de las PGs ováricas. Además, existe variación entre especies respecto de cual sea la prostaglandina interventora en el mecanismo de inducción de la ovulación.

LH no estimula directamente la síntesis de prostaglandinas, sino que actúa por vía del segundo mensajero, el AMP cíclico. También por esta vía induce la esteroidogénesis, aunque la producción de PGs y la de progesterona son procesos independientes.

Se puede especular la existencia de un precursor común: colesterol araquidonato, puesto que siguiendo la hidrólisis de este éster se observa que el colesterol puede convertirse en progesterona y ácido araquidónico y este último posteriormente se convierte a PGs de la serie 2. Entonces resulta que

PGE2 simula la acción de LH en el ovario porque estimula la producción de AMPC cíclico actuando por vía de un receptor - diferente al de LH. Sin embargo, se considera que esta estimulación no posee significado fisiológico.

Teóricamente, PGE2 podría estimular la síntesis de prostaglandinas en el ovario, puesto que incrementa los niveles de AMP cíclico. En efecto, se ha reportado la conversión de PGE2 exógena a PGF2 α por el cuerpo lúteo de la rata, e in vitro se ha observado que el análogo de PGF2 α , ICI80096, - estimula la producción de PGEs y PGFs por el cuerpo lúteo humano, y ésto únicamente puede ocurrir por estímulo de la síntesis prostaglandínica.

CAPITULO V

PROSTAGLANDINAS EN LUTEOLISIS Y MENSTRUACION

La intervención de las PGs en la función ovárica recibió atención hasta que Pharriss investigó la acción luteolítica de las mismas. Observó que la vida media del cuerpo lúteo se prolonga en animales mediante histerectomía al inicio de un ciclo menstrual o durante un pseudoembarazo.

Supuso que PGF₂α, absorbida a partir del endometrio -secretor, ejerce un efecto venoconstrictor local sobre el flujo sanguíneo ovárico regulando así la supervivencia del cuerpo lúteo. Pharriss y Winquist demostraron la acción luteolítica de PGF₂α en la rata lo cual se confirmó estudiando las concentraciones de progesterona y de 20αdihidroprogesterona en el ovario luteinizado: observaron una importante disminución de la progesterona y un gran incremento de la 20αdihidroprogesterona y se ha mencionado que este cambio es uno de los signos más precoces de degeneración del cuerpo lúteo.

Se han acumulado evidencias de que PGF₂α no ejerce su efecto luteolítico a través de la hipófisis ni a través del útero, ni tampoco inhibe directamente la esteroidogénesis de el cuerpo lúteo.

Marsh ha presentado evidencias de que in vitro la esteroidogénesis iniciada por PGs involucra la activación del AMP cíclico. Demostró que PGE₂ estimula la actividad de adenilciclase en el cuerpo lúteo bovino, contrastando esto con el efecto luteolítico in vivo de PGF₂α e indicando diferentes mecanismos de acción de las PGs sobre el cuerpo lúteo in vivo e in vitro.

Luteólisis por PGF₂α:

Las PGs de las series E y F estimulan la producción de progesterona in vitro, siendo las PGFs menos potentes que las PGEs.

IN vivo, PGF₂α ejerce una acción opuesta causando luteólisis y regresión del cuerpo lúteo. Inicialmente estimula

la síntesis de progesterona en el ovario probablemente por combinación con el receptor de PGE y estimulando la síntesis de ANPC; ésto es seguido después por una acción opositora -- más potente: luteólisis.

PGF2 α administrada a mujeres durante la fase lútea del ciclo induce una caída en los niveles de progesterona: después del tratamiento con PGF2 α la progesterona retorna a su valor basal y no ocurre menstruación prematura. Los ciclos -- antes y después del tratamiento son de duración normal.

Si se administra PGF2 α en el embarazo temprano induce el aborto, sin embargo, la caída de los niveles de progesterona en el plasma no es atribuible directamente a acción luteolítica de ésta sobre el ovario. En consecuencia, el cuerpo -- lúteo del ciclo menstrual humano y del embarazo temprano es particularmente resistente a la acción luteolítica de la PG in vivo.

PGF2 α inhibe la producción de progesterona por las células granulosas humanas in vitro; si se exponen éstas a LH y FSH antes de exponerlas a la PG la acción inhibitoria de -- esta última se reduce 200 veces lo cual sugiere que el estado hormonal de dichas células determina la potencia luteolítica de la PG. Una explicación similar puede darse para la -- falta de luteólisis completa en la mujer in vivo.

Mecanismos de acción de PGF2 α en la luteólisis:

a) Cambios en el flujo sanguíneo del ovario:

Originalmente se propuso que la acción luteolítica de -- PGF2 α se debía a vasoconstricción de la vena útero-ovárica, reduciéndose el flujo sanguíneo a través del ovario y promoviendo así la necrosis del cuerpo lúteo. Después se observó que los cambios inducidos por PGF2 α en el ovario son independientes de los cambios en el flujo sanguíneo ovárico -- total, por lo que no se pudo sostener esta hipótesis de la -- vasoconstricción.

Mediciones hechas en animales indican que el flujo sanguíneo lúteal disminuye durante la luteólisis y el análisis

de los eventos revela que la progesterona total del ovario - empieza a disminuir antes de que ocurra la reducción del flujo sanguíneo del cuerpo lúteo . En consecuencia, el inicio - de la luteólisis no se debe a este fenómeno y como ésto ocurre más tarde podría ser en realidad resultado de la luteólisis, ya que se ha observado que los pequeños vasos capilares luteales son bloqueados por los restos celulares; este bloqueo puede acelerar la regresión luteal.

Una consideración posterior en contra de los cambios de el flujo sanguíneo como causa de luteólisis es que la acción de $PGF2\alpha$ no inhibe in vitro la producción de progesterona - en tiras de ovario, cuerpo lúteo ni células granulosas al inyectarse en el lecho vascular ovárico.

b) Receptores de $PGF2\alpha$ en el cuerpo lúteo:

Estos se han identificado en la membrana de las células del cuerpo lúteo de ovejas, ratas, vacas y humanos. Se presume que $PGF2\alpha$ tiene que combinarse con un receptor celular para inducir la luteólisis, pero es claro que ésto no es suficiente para que ocurra el fenómeno puesto que $PGF2\alpha$ ejerce efectos pequeños o nulos sobre la mujer in vivo.

Se ha encontrado que cuando el potencial esteroidogénico de las células granulosas es alto, la habilidad de $PGF2\alpha$ de inhibir la producción de progesterona se reduce; ésto debido aparentemente a disminución en la captación de ésta. Actualmente se considera que la progesterona previene la unión de $PGF2\alpha$ a la membrana de las células luteales; en consecuencia , la capacidad de producir progesterona por las células lúteas puede determinar la susceptibilidad del cuerpo lúteo a la acción de la PG, con la existencia también de una relación inversa.

c) Interacción de $PGF2\alpha$ y estradiol en el ovario:

El estradiol es aparentemente necesario para la acción luteolítica de $PGF2\alpha$.

En la oveja histerectomizada en la cual los folículos - son destruidos por radiación, $PGF2\alpha$ produce luteólisis. El tratamiento de éstos con $PGF2\alpha$ a dosis menores también cau-

sa luteólisis si se administra estradiol conjuntamente.

El estradiol potencializa la acción luteolítica de la PG en monas no gestantes; así, parece necesaria la presencia del estrógeno para que la PG ejerza su efecto luteolítico. No se conoce el mecanismo de acción del estradiol, pero la resistencia del cuerpo lúteo a PGF_{2α} puede deberse a una deficiencia relativa del estradiol en esta fase del ciclo.

d) Inhibición de la producción de progesterona (luteólisis funcional):

Una de las primeras acciones de PGF_{2α} sobre el cuerpo lúteo es prevenir el incremento del AMPc LH inducido. PGF_{2α} antagoniza específicamente la acción de LH y ésto pudiera ser lo que previene la conversión de ATP a AMPc por LH.

La rápida acción anti LH de la PGF_{2α} se expresa solamente en la célula luteal intacta y es debida a un incremento en el influjo de calcio o a liberación intracelular del mismo, lo cual previene la activación de la adenilciclase.

Los microtúbulos y los microfilamentos se asocian con las membranas plasmáticas de muchas células y están probablemente involucrados en el control de la redistribución de los receptores; esta redistribución es necesaria para que el complejo receptor-hormona active la adenilciclase.

Como PGF_{2α} inhibe el efecto de LH pero no el de PGE₂, pareciera que el efecto luteolítico se relaciona directamente con los microfilamentos, puesto que se ha observado que éstos se relacionan con la actividad estimulante de adenilciclase por LH, mientras que los microtúbulos se relacionan con la activación de esta enzima por PGE₂.

Se ha propuesto entonces que el efecto luteolítico de PGF_{2α} sea debido inicialmente a una pérdida inmediata en la habilidad del cuerpo lúteo de acumular LH aunque los receptores de ésta continúan presentes, y esta pérdida funcional de los receptores LH vuelve irreversible la luteólisis.

La infusión simultánea de PGE₂ junto con PGF_{2α} previene la caída en la secreción de progesterona, a diferencia de lo que ocurre con la administración simultánea de LH o de PRL (prolactina) que no muestran este efecto; sin embargo, la progesterona desciende al interrumpir la infusión.

PGE2 puede mantener la secreción de progesterona por el ovario en presencia de PGF2 α , pero no es posible prevenir el -- cambio bioquímico iniciado por esta última, lo que al final resulta en luteólisis.

e) Luteólisis estructural:

Se han descrito receptores de PGF2 α en los lisosomas - del cuerpo lúteo de bovinos. Se supone que PGF2 α aumenta - la liberación de enzimas a partir de éstos los cuales son -- responsables de cambios estructurales en la célula lútea que la conducen a una verdadera luteólisis de tipo estructural.

Luteolisinas (Hormona Luteolítica Uterina):

Se ha observado que la ablación del útero prolonga la - vida media del cuerpo lúteo en animales y que en los hemihis - terectomizados ocurre regresión normal del cuerpo lúteo en - el ovario adyacente al cuerno uterino remanente, pero que ése - te se mantiene en el ovario opuesto, por lo que se ha postu - lado una relación local entre el cuerno uterino y su ovario - ipsolateral.

El corte de la conexión nerviosa con el ovario no pre - viene la regresión, por lo que se piensa que el útero produz - ca realmente una hormona luteolítica.

Tampoco la ligadura de las trompas de Falopio previene - la regresión, ni el corte de las venas uterinas y , en huma - nos, la remoción del útero no afecta la vida media del cuer - po lúteo.

Posteriormente se ha identificado a ésta luteolisina u - terina con PGF2 α ; su patrón de liberación se ha descrito - como pulsátil.

Estímulos fisiológicos que liberan PGF2 α a partir del útero:

a) **Esteroides ováricos:** Como el estradiol exógeno induce la - luteólisis prematura, se supuso que su liberación endógena a - partir de los folículos en desarrollo fuera el estímulo fi - siológico para la liberación de PGF2 α en el útero para la - ocurrencia de la regresión luteal normal.

Parece que en la mayoría de las especies animales ocurre liberación del estradiol en el ovario antes del incremento de PGF2 α en el útero, sugiriendo ésto una relación de causa y efecto. Sin embargo, en animales ovariectomizados el estradiol no estimula la liberación de PGF2 α en el útero y otros estudios han indicado que los esteroides ováricos no son el estímulo para la liberación de PGF2 α .

b) Oxitocina: no se ha encontrado una relación válida entre la oxitocina y la liberación de PGF2 α por el útero.

Parece existir una interacción entre la progesterona, estradiol y oxitocina como estímulo fisiológico único para la síntesis y liberación de PGF2 α por el útero.

El producto principal formado por el útero es PGI2 --- (prostaciclina) a nivel del miometrio; éste produce PGF2 α en cantidades insignificantes. En cambio, el endometrio sintetiza principalmente PGF2 α , siendo ésta la fuente de la luteolisina uterina: se ha comprobado realmente su producción in vivo.

Luteolisis en primates:

Aunque la PGF2 α uterina no produce regresión luteal en los primates, se ha sugerido que la PGF2 α ovárica puede iniciar dicha regresión. La indometacina no prolonga la vida media del cuerpo lúteo en las monas y los estudios efectuados en humanos han dado resultados contradictorios. No se conoce si realmente la PGF2 α inicie la regresión lútea en los primates.

Persistencia del cuerpo lúteo durante la gestación temprana:

La progesterona ovárica es esencial para mantener la gestación durante todo su curso en algunas especies y en otras por lo menos para el primer trimestre. En estas especies, en las cuales puede inducirse la regresión lútea con PGF2 α liberada por el útero, la influencia luteolítica deberá ser bloqueada durante el embarazo temprano: puede acontecer inhibición de la liberación de PGF2 α o secreción de una sustancia luteotrópica que sobrepase la acción de PGF2 α en estas especies.

MENSTRUACION:

Las PGs están presentes en el endometrio y el fluido -- menstrual de los primates.

Pickles (1957) informó de la presencia de un "nuevo" estimulante del músculo liso en el líquido menstrual y suspuso que era residuo de un agente humoral que estimulaba las contracciones expulsivas del miometrio durante la menstruación.

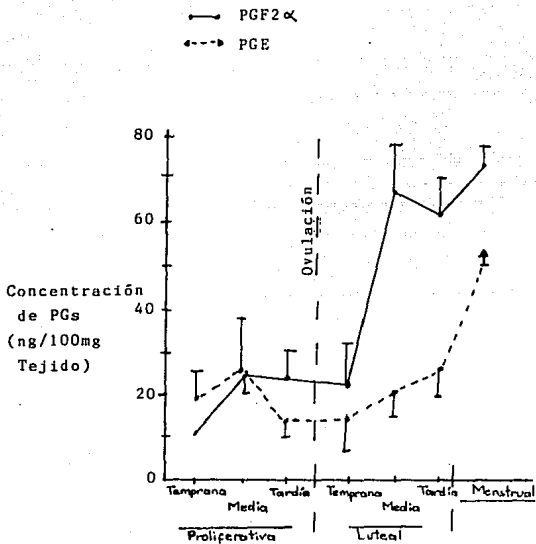
Posteriores trabajos mostraron que esta sustancia era - una mezcla compleja de diversas sustancias, todas de origen-lipídico. Se identificaron los dos componentes principales - como PGE2 y PGF2 α , siendo este último el compuesto principal otros dos compuestos son probablemente la PGE1 y PGF1 α .

Las PGs también están presentes en el endometrio: se ha demostrado síntesis de PGs en el curetaje endometrial.

La cantidad de PGs detectada en el líquido menstrual -- pudo ser parte de un total que ha escapado a la absorción y- por lo tanto a la utilización por el miometrio. La obtención total de PGs, compuestas principalmente de compuestos PGF, a partir de legrados endometriales durante la fase proliferati- va fué aproximadamente de 35ng/gr y en la fase secretoria -- fué de 50ng/gr de tejido (Pickles, 1965).

Se ha demostrado que el flujo menstrual contiene varias veces más PGF2 α que la que se encuentra en los legrados, lo que hace supones una rápida síntesis; las PGs se deben for-- mar de novo en el endometrio durante la menstruación puesto- que la cantidad descargada excede a la estimada a existir en el endometrio.

También se han observado lípidos fisiológicamente acti- vos parecidos a las PGs en la sangre circulante solamente du rante la fase menstrual del ciclo. El aumento de la motilidad intestinal durante la fase menstrual puede ser resultado de- un estimulador circulante del músculo liso; la diarrea que - en ocasiones se presenta en los niños alimentados al pecho - cuando la madre menstrua durante la lactancia puede explicar- se de modo parecido.



Concentraciones de PGF2 α y PGE2 en el endometrio humano durante el ciclo menstrual.

Los niveles de PGE2 y PGF2 α son similares y relativamente bajos durante la fase proliferativa del ciclo menstrual. Después de la ovulación ocurre un incremento en el nivel de PGF2 α , el cual permanece elevado hasta la menstruación aunque parece haber una caída aparente en la fase lutea tardía; sin embargo, existe una gran variación de dichos niveles en diferentes mujeres en los diferentes estadios del ciclo. PGE2 se mantiene baja durante la fase lutea y solo se incrementa durante la menstruación.

No se han encontrado diferencias de concentración de PGF2 α en sangre venosa uterina entre las fases proliferativa y luteal lo cual sugiere que estas prostaglandinas no se secretan hacia el drenaje venoso uterino sino hacia la luz uterina.

Estímulos para la producción de prostaglandinas en el útero:

En la mujer, ocurre un incremento pequeño en los niveles de PGF2 α en el endometrio y líquido menstrual durante la fase proliferativa, en la cual el estradiol está siendo liberado por el ovario. El pico máximo ocurre a la mitad de la fase lutea, cuando la progesterona y el estradiol están en niveles altos, por lo cual se ha postulado que sea el estradiol el estímulo fisiológico para la producción de la PG por el útero humano. La oxitocina no parece relacionarse con este evento.

Parte del incremento en los niveles de PGF2 α al tiempo de la menstruación puede deberse a disgregación tisular y esto puede también elevar la PGE2 en esta época.

Papel de las prostaglandinas del útero en primates:

El elevado nivel de PGF2 α presente en el endometrio a la mitad de la fase lutea puede estar relacionado con la implantación; sin embargo, se han observado niveles muy bajos de PGs en el endometrio humano durante la gestación temprana, más bajos que durante la fase proliferativa.

La presencia de el feto quizás inhiba la producción de PGs por el endometrio gestante y esto puede relacionarse con la supresión de la menstruación; se ha propuesto la secreción activa de un inhibidor de la síntesis de PGs y se ha --

identificado realmente la presencia de un factor termolábil que inhibe la producción de PGs en el útero gestante humano.

La PGF2 α producida en el endometrio de los primates -- puede relacionarse con el proceso menstrual.

La menstruación es precedida por constricción de las arteriolas espirales del endometrio; la PGF2 α exógena reduce el flujo sanguíneo a través del útero y contrae las arterias pequeñas.

La actividad contráctil del miometrio es mayor durante la menstruación y el útero humano es marcadamente hiperreactor a la actividad espasmógena de PGF2 α durante la fase secretoria tardía. PGE2 inhibe la contractilidad durante la -- menstruación por lo que se supone que este incremento de PGF2 α hasta PGE2 en el endometrio, junto con la disminución en los niveles de progesterona, sea responsable del aumento de la actividad contráctil del útero humano durante la menstruación.

Sin embargo, se observa que la producción de PGE2 y PGF2 α por el miometrio es mucho más baja que en el endometrio. La PGI2 es la principal sintetizada en el miometrio y ésta provoca relajación del mismo in vitro. No se ha estudiado el efecto in vivo y no se han medido los niveles de PGI2 en el útero en las diferentes fases del ciclo menstrual.

Aunque las PGs uterinas pueden estar involucradas en la menstruación, ésta no se difiere con la administración de -- inhibidores de la síntesis de PGs.

Desórdenes Menstruales:

Se han relacionado algunas anomalías de la menstruación con sobreproducción de PGs por parte del útero.

Las evidencias sugieren que la dismenorrea se asocia -- con un incremento en la frecuencia y amplitud de las contracciones uterinas. La hiperactividad no se confina al miometrio únicamente sino que se observa también en otros órganos musculares lisos durante la regla: Fochem encontró por medios radiológicos un incremento en la motilidad gastrointestinal durante la regla; McCance y Pickles estudiaron 48 mujeres durante 455 ciclos encontrando un aumento significativo-

cientes dismenorreicas elaboran una mayor proporción de los compuestos PGF. También se ha demostrado que el flujo menstrual de la mujeres con ciclos ovulatorios contiene una mayor concentración de PGF 2α que el de las mujeres con ciclos anovulatorios.

El rango PGF/PGE está elevado en las pacientes con dismenorrea primaria en relación a otras sin dolor menstrual.

La absorción de PGs desde el endometrio durante la menstruación puede depender de una pobre coordinación de las contracciones fúndicas en relación a la relajación ístmica.

Las PGs son rápidamente absorbidas y destruidas por determinados órganos: aún en un corto período de retención de la sangre menstrual en el útero puede aumentar la absorción de PGs con el consecuente espasmo miometrial y dolor; este mecanismo explicaría porqué la dilatación del cérvix alivia la dismenorrea. Otras posibilidades incluyen : un incremento en la producción de PGFs; excesiva sensibilidad miometrial a PGF o disminución en la sensibilidad para relajarse con PGE por parte del istmo; finalmente, la inervación sensorial intrauterina puede ser sensibilizada por PGs.

La PGF 2α es 4 veces más alta en el endometrio de las mujeres dismenorréicas en el primer día de menstruación y el tono e intensidad de las contracciones uterinas son más altos de lo normal en estas mujeres. Además, el útero es altamente sensible al efecto espasmógeno de PGF 2α durante la fase secretoria tardía en estas mujeres. PGE2 relaja el útero en esta fase del ciclo en mujeres tanto normales como dismenorreicas.

Los inhibidores de la síntesis de PGs producen aliviosintomático de la dismenorrea; se ha demostrado la disminución de PGF 2α en el endometrio y fluido menstrual en tres a cinco veces y el tono y la intensidad contráctil también se reducen con este tratamiento. Los anticonceptivos orales también resuelven la sintomatología y también reducen los niveles de PGF 2α en el endometrio. Estos resultados sugieren que la dismenorrea es causada por sobreproducción de PGF 2α en el útero.

Los niveles de PGs endometriales también son más elevados en mujeres que padecen fibromiomatosis con menorragia y en las que padecen hemorragia uterina disfuncional. El tratamiento de éstas con ácido mefenámico o flufenámico resulta en la reducción de la pérdida hemática en mujeres con menorragia por hemorragia uterina disfuncional o por DIU. La sobreproducción de PGs (PGE2 y PGI2) puede relacionarse con la pérdida hemática excesiva debido a su acción vasodilatadora.

Parece pues, que algunos desórdenes menstruales son el resultado neto de la sobreproducción de PGs por el útero al tiempo de la menstruación.

CAPITULO VI

PROSTAGLANDINAS Y EMBARAZO

Sandberg y cols. estudiaron el efecto de diversas prostaglandinas sobre las trompas de Falopio humanas in vitro. Emplearon preparados en los que el músculo longitudinal de la trompa estaba dividido en 4 segmentos iguales y dispuestos separadamente en 4 perfusiones orgánicas.

PGE1 tuvo efecto estimulador sobre el segmento proximal al útero y efecto inhibitor sobre los segmentos distales. La fase del ciclo menstrual no tuvo ningún efecto sobre la respuesta. PGE2 tuvo un efecto parecido pero más acentuado en la fase secretoria. PGE3 inhibió los 4 segmentos tanto en fase proliferativa como en la secretoria. El efecto de PGF1 α sobre todos los segmentos de la trompa fué estimulador.

Las PGFs en general y PGF2 α en particular inducen una respuesta excitatoria sobre todos los segmentos de la trompa, en cambio PGF2 α relaja todo el oviducto.

La medición de los cambios de presión en el oviducto ha sido difícil de realizar en el humano vivo: Eliasson y Posse utilizaron la prueba de Rubín para evaluar estos cambios en el oviducto antes y después de la aplicación intravaginal de PGs obtenidas del líquido seminal humano. Se encontró un incremento marcado de la resistencia en estos estudios, una respuesta por demás esperada debido a que el plasma seminal humano está compuesto principalmente de PGE1 y PGE2.

Transporte del Ovulo:

Las PGs de las series E e I reducen el tono muscular liso mientras que las PGs de la serie F ejercen un efecto opuesto. Mediante estas acciones las PGs intervienen en el transporte espermático.

Mientras el espermatozoide pasa al oviducto, el óvulo puede estar entrando en éste puesto que la fertilización tiene lugar en la región ampular. El huevo, fertilizado o no, es transportado hacia el útero y el tiempo de tránsito en la mayoría de

las especies lleva de 3 a 4 días.

Se ha postulado que la PGF2 α producida por las células del oviducto actúa reteniendo el óvulo dentro de éste en virtud de su acción oclusiva debida a que provoca incremento de el tono muscular, especialmente a nivel del istmo. PGE2, producida subsecuentemente por el oviducto, permite ahora el paso del óvulo hacia el útero aboliendo la oclusión tubaria -- por su efecto relajante.

Un punto de vista diferente es que la PGF2 α , debido a -- que incrementa el tono y la motilidad ductal, puede expeler activamente el óvulo desde el oviducto mientras que PGE2, -- debido a sus propiedades relajantes, participa en la retención del óvulo en el oviducto en reposo.

Lo cierto es que PGE2 y PGF2 α son antagonistas en el oviducto y el promedio de producción de estas PGs en diferentes regiones del mismo puede ser crítico en la determinación de los efectos.

In vitro, segmentos contráctiles del oviducto humano liberan PGEs y PGFs no habiendo diferencias entre las regiones ampular e ístmica. La indometacina bloquea esta liberación -- pero no reduce las contracciones espontáneas. La papaverina, relajante del músculo liso que no bloquea la PG-sintetasa, -- abolió la motilidad espontánea del oviducto y la salida de -- PGs, por lo que se sospecha que la liberación in vitro de -- PGs es el resultado y no la causa de la motilidad espontánea.

El tratamiento de animales con indometacina no afecta el transporte del huevo por el oviducto lo cual sugiere fuertemente que el transporte del huevo es independiente de la producción de PGs.

Implantación:

Uno de los eventos más tempranos en el proceso de implantación es que la pared uterina y los capilares en la vecindad inmediata del blastocisto se vuelven más permeables -- al agua, lo cual resulta en un edema local; estos sitios pueden visualizarse mediante inyección de colorantes dentro del estroma.

Este aumento local de la permeabilidad capilar probablemente inducido por el estradiol liberado a partir del blastocisto es prevenido por la indometacina, lo cual sugiere una participación de las PGs en este proceso.

Así, $PGF1\alpha$, PGE y $PGI2\alpha$ están considerablemente aumentados en las áreas coloreadas en relación al tejido endometrial adyacente, siendo más abundante la $PGI2$.

En la mujer, los niveles de $PGF2\alpha$ en el endometrio no preñado son elevados durante la fase lutea media, es decir, en el tiempo en que ocurre la implantación. Sin embargo, los niveles de PGs uterinas en esta época en la mujer embarazada no se han medido; además se sabe que en la mujer el endometrio de la fase lutea del ciclo consiste de células decidualizadas, independientemente de que el óvulo se fecunde o no.

Hace muchos años se propuso que la histamina intervenía en el proceso de la implantación. Recientemente se encontró que el compuesto con cromoglicato de sodio instilado dentro de la luz uterina reduce el número de blastocistos implantados: esta droga previene la liberación de histamina en las células cebadas. La administración simultánea de histamina y cromoglicato previene esta acción inhibitoria.

La inyección intraluminal de DL- α -metilhistidina, --- inhibidor específico de la histidina carboxilasa (enzima que convierte la histidina a histamina) interrumpe la implantación; esta inhibición es superada parcialmente mediante la inyección simultánea de histidina.

En el endometrio no se ha demostrado acción de tipo carboxilasa de histidina pero sí en el blastocisto, siendo mayor en el sexto día de implantación; parece ser que existe una interacción entre las PGs y la histamina en el proceso de implantación. La acción de PGE2 en el dolor y la inflamación es potenciar el efecto de otras hormonas locales como bradiciquina e histamina. Probablemente las PGs ejerzan un efecto similar en el proceso de la implantación.

Función placentaria, cordón umbilical y preeclampsia:

Aunque la implantación puede retardarse con indometacina no es, sin embargo, suprimida. La severidad del efecto -- producido por la indometacina depende de la dosis utilizada y la duración del tratamiento.

La placenta es capaz de sintetizar PGE₂, PGI₂ y PGF₂α y tiene una gran capacidad para metabolizarlas, comparable a la que tienen los pulmones. La placenta es rica en 15-OHPG-- deshidrogenasa (PGDH) y por lo tanto puede metabolizar las - PGs producidas por la unidad útero-fetal; además, la producción de PGs por dicha unidad está aumentada durante el embarazo.

In vitro, PGF₁α , PGF₂α y PGE₂ contraen las tiras de arteria o vena umbilicales humanas. PGE₁ y PGI₂ ejercen una acción bifásica sobre la contracción en altas dosis. PGG₂ y PGH₂ también causan contracción de la arteria umbilical, --- siendo de 60 a 100 veces más potentes que PGE₂.

Estos endoperóxidos son convertidos por la arteria umbilical en TXA₂ (tromboxanos) la cual puede tomar parte en la acción de aquellos: esta conversión de los endoperóxidos PG- a TX por el tejido vascular no es habitual. Los vasos umbilicales también producen PGE₂, PGF₂α y PGI₂.

El tono de los vasos umbilicales se reduce in vitro con indometacina. In vivo, se ha demostrado que PGF₂α aumenta - la presión arterial del feto y el flujo sanguíneo umbilical y mientras que la resistencia vascular umbilical se incrementa solo ligeramente. PGE₂ también incrementa la presión arterial fetal y ejerce un efecto constrictor profundo sobre el lecho vascular placentario y disminuye el flujo sanguíneo umbilical.

PGE₂ y PGF₂α tienen acciones opuestas entre sí y efectos opuestos sobre los vasos sanguíneos maternos y placentarios. Se ha sugerido que estas PGs, producidas por la placenta, regulan el flujo sanguíneo materno y fetal dentro de la - misma en la medida que permiten un intercambio gaseoso máximo entre ambas circulaciones.

Los niveles de PGE en el tejido placentario de mujeres preeclámpticas se encuentran bajos, mientras que PGF es mucho más alta de lo normal.

La preeclampsia se caracteriza por isquemia útero-placentaria, lo cual puede ser resultado de los niveles elevados de PGF causando vasoconstricción. En otro estudio, los niveles de PGE se encontraron también más bajos de lo normal, pero los de PGF también fueron bajos; adicionalmente, PGE y PGF estuvieron bajos en el amnios y PGE también bajo en el corion y decidua. TXB₂ no mostró cambios. No está claro si estas alteraciones de los niveles de PGs sean la causa o el resultado de la preeclampsia.

Otra sugerencia nos dice que las PGs controlan el flujo sanguíneo a través de los vasos umbilicales. PGE en pequeñas cantidades y PGF se han detectado en la circulación umbilical al momento del nacimiento. PGE₂ está presente en la sangre fetal, especialmente a término. El producto principal formado por las arterias umbilicales a partir del ácido araquidónico es la PGI₂.

Ya que la arteria humana umbilical tiene la habilidad de sintetizar ambos agentes, vasoconstrictor y dilatador, se ha propuesto que las PGs y TX producidos por ésta regulan su tono y controlan su permeabilidad durante la vida fetal y luego ocasionan el cierre de la arteria al nacimiento.

Las PGs no afectan la producción de progesterona por la placenta, en contraste a lo que ocurre en el ovario. PGE₁, PGE₂ y PGF₂ estimulan la conversión de testosterona a estrógenos en la placenta humana, aunque no afectan la producción de estrógenos. No se sabe si esta estimulación sea de algún significado fisiológico.

Aunque el papel preciso de las PGs sobre la función placentaria no se ha aclarado, si se ha establecido que al menos en animales el tratamiento con indometacina y la inmunización contra PGs afectan adversamente el crecimiento y la función placentaria.

Efectos sobre el cuerpo amarillo:

En la oveja y otros subprimates la PGF_{2α} tiene acción luteolítica, es decir, inhibe la producción y liberación de progesterona por el cuerpo amarillo. También hay cierto efecto luteolítico con PGE₂, pero se acompaña de disminución del riego sanguíneo ovárico que pudiera explicar el efecto indirectamente.

En la mujer no embarazada las PGs no afectan la liberación de progesterona; sin embargo, se ha señalado que durante el embarazo disminuyen la concentración plasmática de progesterona. Estudios en animales indicaron que la PGF_{2α} se sintetiza en el ovario por estímulo estrógeno y a la vez de la progesterona y que de ella dependía la migración de los folículos activos hacia la corteza y así mismo la formación del estigma y la rotura del folículo.

Aksel y cols. sugirieron que el destino final del cuerpo luteo depende de las PGs ováricas. En consecuencia, si no hay PGs al parecer persiste el cuerpo luteo como ocurre en la enfermedad de Halban.

Efectos sobre el conducto arterioso:

Este es un vaso sanguíneo que durante la vida fetal deriva la sangre desde la arteria pulmonar hacia la aorta descendente. Su función es desviar el flujo sanguíneo del pulmón fetal hacia la placenta, reduciendo el trabajo del corazón al suprimir la circulación innecesaria a través del pulmón.

Ya que el conducto arterioso permite equilibrar las presiones entre la arteria pulmonar y la aórtica, la regulación del flujo sanguíneo en las circulaciones pulmonar y sistémica es controlada por las resistencias vasculares relativas dentro de estos sistemas. Como el 40% de la sangre atraviesa la placenta, órgano de baja resistencia, la resistencia sistémica y la presión arterial son bajas; los pulmones están colapsados y ofrecen una resistencia elevada al flujo sanguíneo y en consecuencia éste realmente se desvía desde la arteria pulmonar a través del conducto arterioso hacia la aorta descendente.

Después del nacimiento, la placenta se pierde y la resistencia periférica y la presión arterial del neonato aumentan, los pulmones se inflan y la resistencia del flujo sanguíneo a su través disminuye. Ahora, la presión en la aorta excede a la de la arteria pulmonar y el flujo sanguíneo a través del conducto arterioso se invierte; si no se frena, este flujo invertido puede tener consecuencias indeseables.

Poco después del nacimiento el conducto arterioso se cierra por contractura del músculo circular que cubre la pared del vaso. El grado de cierre varía según la especie animal de que se trate: en conejos y cerdos este conducto se cierra de inmediato, en minutos después del nacimiento; en el humano el cierre es gradual y se completa en 10 a 15 hrs. Ocurren cambios degenerativos en el vaso en los siguientes días o semanas haciendo que este cierre se vuelva permanente.

La vasoconstricción inicial es debida a un incremento en la tensión de oxígeno en la sangre que atraviesa el conducto, aunque no se conoce realmente cómo el oxígeno causa la contracción del músculo circular. La $PGF_{2\alpha}$ ha sido involucrada en este mecanismo puesto que se ha observado que contrae el conducto arterioso in vitro, aunque se necesitan dosis elevadas.

PGE2 es la PG más potente para dilatar el conducto arterioso in vitro; PGI2 es la principal producida en el conducto pero es mil veces menos potente que PGE2.

La probabilidad de que las PGs y la inhibición de su síntesis puedan afectar al conducto arterioso tiene consecuencias importantes: en prematuros, un conducto arterioso persistente causa complicaciones y sufrimiento respiratorio. En estos niños los niveles plasmáticos de PGE son más elevados de lo normal, lo cual puede explicar la falla del cierre de el conducto en presencia de una elevada concentración de oxigeno en la sangre.

El único tratamiento empleado anteriormente en estos casos era la cirugía; ahora, el tratamiento con indometacina disminuye los niveles de PGs en el plasma y causa cierre de

el conducto, resultando éste en alivio de la sintomatología atribuible al corto circuito circulatorio de izquierda a derecha. Una sola dosis de indometacina es suficiente y produce efectos colaterales mínimos: discreta insuficiencia renal con disminución del volumen urinario ocurre en un pequeño porcentaje de los pacientes, de carácter temporal.

Existen ciertas condiciones en que es necesario mantener permeable el conducto arterioso después del nacimiento para una correcta oxigenación de la sangre y circulación a través del pulmón. Estudios en animales han demostrado que PGE1 y PGE2 pueden abrir un conducto arterioso ya cerrado. En consecuencia, PGE1 y PGE2 se han aplicado a infantes con cianosis por defecto congénito del corazón debido a obstrucción derecha, con resultados satisfactorios.

Efectos del embarazo sobre el metabolismo de las prostaglandinas

La actividad de un preparado de 15-OH-PGDH derivado de placenta humana es menor durante el embarazo temprano que en los estadios finales.

Mediciones de la actividad de la enzima revelan que no hay diferencias entre los estadios temprano y final de la gestación, lo que sugiere la presencia de un inhibidor del metabolismo de las PGs en la placenta durante la gestación temprana. Este inhibidor es termoestable y puede ser una hormona esteroide; el estradiol o la progesterona agregados al sistema 15-OH-PGDH inhiben marcadamente la actividad de la enzima.

Sin embargo, como las hormonas esteroideas son producidas por la placenta y su producción se incrementa durante el embarazo, es difícil establecer cómo estas hormonas pueden controlar la actividad de la 15-OH-PGDH placentaria in vivo.

Otros estudios hechos en animales indican también que las enzimas metabolizadoras de PGs son influenciadas por las hormonas esteroideas.

CAPITULO VII

PROSTAGLANDINAS EN EL PARTO Y LA LACTANCIA

EL PARTO:

Al final de la gestación el útero se transforma en un vigoroso tejido contráctil; además, debe ocurrir dilatación y reblandecimiento del cérvix.

Los mecanismos implicados en el parto son complejos y poco claros en el momento actual. Las PGs parecen involucradas en este proceso: el tratamiento con inhibidores de la PG sintetasa alarga el período de gestación y prolonga el estado de labor en la rata, monos, conejos y humanos y previene el parto prematuro inducido por dexametasona en la oveja. Además, el tratamiento con suero antiPGF 2α también prolonga la gestación y se ha demostrado secreción de PGF 2α a partir de la unidad útero-placentaria en el embarazo de término. También PGE 2 se incrementa a término del embarazo. Además, en la oveja, el parto inducido es precedido por un aumento en los niveles de 6-OXO-PGF 1α pero no TX(tromboxano) B 2 en el plasma plasma venoso, líquido amniótico, plasma útero ovárico y plasma venoso fetal, por lo que parece claro que las PGs, especialmente PGF 2α , son secretadas a partir de la unidad útero placentaria a término. Las acciones que aparentemente producen son:

a) Luteólisis: tratado anteriormente.

b) Dilatación cervical: durante el parto normal, se incrementan notablemente PGE 2 y PGI 2 a partir del cérvix. La administración de PGE 2 o PGF 2α cerca del término incrementa la elasticidad cervical. El tratamiento de mujeres con tabletas de PGE 2 o mediante gel intravaginal o intracervical previo a la inducción de labor causa reblandecimiento y dilatación del cérvix en la mayoría de los casos. Durante la labor normal se incrementan Los niveles de PGE 2 y PGF 2α en el líquido amniótico (LA) correlacionándose positivamente con la dilatación cervical.

Se incrementa inicialmente PGE 2 , seguida por un rápido incremento de PGF 2α ; conforme progresa la labor, los niveles de PGF 2α eventualmente exceden los de PGE 2 .

PROSTAGLANDINAS PARA INDUCCION DE LABOR-CASOS REPORTADOS

AUTOR	PG Usada	Nº Inducido	Trab.de Parto y Nacimientos	Inducciones Fallidas	Comentarios
Karim et.al.	F2 α	35	31	2	2 pacientes req. cesárea. (1 por suf. fet)
Karim et.al.	E2.	50	50	-	2 cesáreas. (1 suf. fet 1 por DCP)
Beazley et.al.	E2	40	37	3	3 cesáreas. (1 por suf. fetal)
Embrey, M.P.	a)E1 b)E2	a)4 b)21	a)4 b)19	a)- b)2	1 cesárea - por DCP y - su. fetal.
Roth-Brandel et.al.	E2	13	8	5	1 cesárea - por hipertonia y suf. fetal.

Los TXB₂ y 6-OXO-PGF₁ α también aumentan en el L.A. durante la labor, pero no se correlacionan con la dilatación cervical lo cual sugiere que las PGs, pero no los TXs están involucradas en el proceso de la maduración cervical.

b.1.) Puentes celulares: son contactos entre las células compuestas por porciones simétricas de las membranas plasmáticas de dos células superpuestas; se desarrollan durante el parto entre las células miometriales, están ausentes durante el embarazo y desaparecen a las 24hrs. del postparto; existen en el trabajo de parto prematuro, sea inducido o espontáneo.

La progesterona evita la aparición de los puentes celulares mientras que el estrógeno la promueve. El proceso es suprimido por inhibidores de la síntesis de PGs.

Algunos prostanoides: PGE₂, PGF₂ α , TX y algunos endoperoxidos estimulan la formación de puentes celulares mientras que otros (prostaciclina) la inhiben. La oxitocina no provoca aumento en la formación de puentes celulares.

Las PGs (E₂ y F₂ α) inhiben el secuestro ATP dependiente del calcio en el retículo sarcoplásmico y aumentan por lo tanto la concentración citosólica de éste, lo que conduce a la activación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina a la fosforilación de la miosina y por lo tanto a la interacción de la miosina fosforilada y de la actina. Al mismo tiempo la PGE₂ y F₂ α originan la rápida aparición de los puentes celulares miometriales; estas PGs inducen los cambios de la maduración cervical, esto es, la activación de la colagenasa y alteración en la concentración de glucosaminoglicanos, que resultan en disminución de las concentraciones de colágeno, proteínas y Dermatan Sulfato en el cérvix con aumento del ácido hialurónico, cambios que se asocian a la capacidad de un tejido para retener agua, aumentando de esta manera la flexibilidad cervical ("Maduración").

c) Miometrio:

c.1.) Contractilidad. El miometrio se encuentra en reposo durante el embarazo, probablemente debido a la influencia

de la progesterona y/o relaxina. La administración de PGE₂ o PGF₂α iniciará contracciones uterinas con expulsión del feto en cualesquier estadio del embarazo: PGE₂ es más potente que PGF₂α.

La demostración de que las PGs son mediadores inmediatos del parto se basa en que éstas producen el mismo tipo de actividad del miometrio que tiene lugar naturalmente en el útero grávido a término, así como el aumento considerable de PGs en el L.A. durante el parto, además de que puede descubrirse PGF₂α en la sangre materna durante el parto. Se ha sugerido que se producen por disrupción de lisosomas a nivel de las células del miometrio y que éstas se vuelven lábiles por acción del estriol secretado con ritmo aumentado al final del embarazo.

Parece que las PGs sensibilizan el útero a la acción es pasmógena de la oxitocina y ya que este péptido es secretado por la glándula pituitaria posterior durante la labor, podría existir un interacción sinérgica entre las PGs y la oxi tocina en el miometrio para la expulsión del feto.

El L.A. y los vasos sanguíneos umbilicales y placentarios contienen PGs de los tipos E1, E2, F1α y F2α; éstas podrían ser la fuente de PGs que aparecen en la sangre venosa materna durante el parto. Hay datos que indican que los corticosteroides fetales, que se sintetizan y liberan en cantidades apreciables al tiempo del parto, inhiben la síntesis de progesterona y aumentan la de PGF₂α por la placenta. Esta PG inhibe la síntesis de progesterona y estimula la de estrógeno, el que a su vez estimula la producción de PGE₂; --- mientras, la capacidad de respuesta del miometrio ha ido aumentando por el cambio del equilibrio hormonal: se provocan contracciones uterinas por PGF₂α, se refuerzan por la oxitocina que libera la hipófisis posterior de la madre y el resultado es la expulsión del feto.

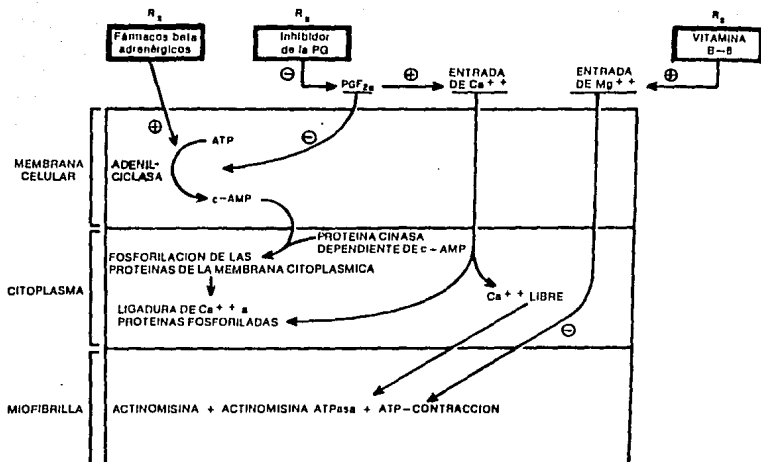
c.2.) Receptores uterinos: se han demostrado sitios de acción para PGE₁ en el útero de algunos animales y del humano. Estos receptores se asocian con las membranas celulares,

son de naturaleza proteica, saturables ante contracciones fisiológicas, con diámetro aproximado de 2nM. y situados exclusivamente en el miometrio. La afinidad de éstos por PGE2 es casi igual que a PGE1 pero para PGF2 α es 10 veces menor, lo cual se relaciona con su potencia in vivo; la unión de la PG con este receptor es un prerrequisito para la actividad contráctil. Sin embargo, no se ha demostrado taquifilaxia entre PGE2 y PGF2 α lo cual sugiere que PGF2 α actúa en un sitio diferente a PGE2. En el útero humano no gestante, parecen existir sitios receptores diferentes para PGE2 y PGF2 α , aunque la primera tiene mayor afinidad por su receptor que PGF2 α por su receptor.

El número de receptores presentes está bajo control hormonal: se ha observado en el hámster ovariectomizado que la administración de estradiol disminuye los receptores de PGs. Durante el embarazo la sensibilidad del útero de hámster a la acción abortiva de PGE2 disminuye conforme avanza la gestación y esto se correlaciona con una disminución en los receptores de PG que ocurre en el miometrio en el mismo periodo.

No se sabe exactamente si las PGs deban penetrar a la célula para inducir la contractilidad o actúen extracelularmente activando los receptores en la superficie de la célula.

c.3.) Mecanismo de acción: el ión calcio (Ca) es esencial para la excitación/contracción muscular. Actúa en las fibrillas musculares para causar contracción; cuando la contracción termina el Ca es transportado dentro del retículo sarcoplásmico por un mecanismo ATP-dependiente. Los estimulantes de receptores beta causan relajación del útero por incremento en los niveles de AMPc el cual activa una proteína cinasa citosólica que fosforila proteínas específicas en la membrana celular causando un aumento del transporte intracelular del calcio hacia el retículo sarcoplásmico causando activación de la ATPasa Ca Actomiosina y, por lo tanto, relajación muscular. Se ha sugerido que las PGs causan contracción del útero reduciendo el AMPc. La isoprenalina incrementa el AMPc.



Mecanismos de la contracción miométrial y posible forma de acción de diversos relajantes miométriales. G.E. --- Abraham, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 21:139, 1978.

d) Estimulos fisiológicos para la producción de PGs al término en los primates:

La dexametasona administrada a monas embarazadas cerca del término induce parto prematuro. Los niveles de progesterona aumentan y los de estradiol disminuyen con este régimen; sin embargo, la hipofisectomía fetal o materna no tienen efecto sobre la duración de la gestación. En humanos, la inyección intraamniótica de ácido araquidónico durante el segundo trimestre causa aborto, acción prevenible por la aspirina. Se ha descubierto un inhibidor de la síntesis de PGs en el útero gestante humano. La gestación no se afecta por desórdenes mayores del hipotálamo, hipófisis o adrenales del feto.

PGE₂ y PGF_{2α} aumentan en el L.A. y sus metabolitos en el plasma periférico durante la labor en humanos. La labor inducida por oxitocina muestra cambios semejantes, pero no se conoce que la oxitocina sea el estímulo fisiológico inicial para la producción de PGs puesto que es secretada una vez que la labor se ha iniciado.

Las membranas fetales son particularmente ricas en ácido araquidónico y son las mayores productoras de PGs; el amnios secreta más que el corion aunque el corion posee la mayor capacidad de síntesis; la actividad de la fosfolipasa A (PLA) es mayor en el amnios y decidua que en corion y miometrio, aunque no se ha observado incremento de esta actividad durante el parto.

La fosfatidiletanolamina se hidroliza más rápido que la fosfatidilcolina por la PLA de las membranas fetales y decidua uterina. La PLA₂ de las membranas fetales hidroliza preferentemente ácidos grasos de la segunda posición de fosfatidiletanolamina en el siguiente orden: ácido araquidónico > ácido oleico > ácido palmítico. No hay especificidad para la hidrólisis de este fosfolípido por la PLA₂ de origen decidua. Se ha propuesto que el inicio de la labor en humanos está determinado genéticamente por un evento de maduración en el amnios y corion, lo cual resulta en la activación de la PLA₂, la cual libera ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos específicos presentes en las membranas fetales y éstos serían convertidos a PGs por las membranas fetales -

y/o decidua. Esta hipótesis está avalada por la observación de que la disponibilidad del ácido araquidónico limita la -- síntesis de PGs; sin embargo, durante el embarazo los niveles de ácido araquidónico en líquido amniótico exceden a los de PGs (el L.A. no sintetiza PGs, por lo cual no se conoce cómo este exceso pueda ser usado por los tejidos para sintetizar PGs).

En el embarazo a término posiblemente ocurra daño a los lisosomas (productores de PLA2) de las membranas fetales por una disminución en los niveles de progesterona o estrógenos, iniciándose así la secreción de PLA2 y la síntesis de PGs. - La oxitocina puede ser importante en el mantenimiento de la producción de PGs una vez que la labor se ha iniciado. Sin embargo, la acción directa espasmógena de la oxitocina en el útero gestante no es mediada por PGs, puesto que la indometacina no bloquea la acción oxitócica de la oxitocina.

e) Teoría de la "Señal" fetal:

La orina fetal estimula la producción de PGE2 por las - células amnióticas de una forma específica del tejido dependiendo de la concentración y del tiempo. La sustancia estimuladora de la síntesis de PGE2 en la orina fetal se ha identificado como de naturaleza proteica y al parecer, termostable; probablemente producida por el riñón fetal y no simplemente excretada por éste.

Por lo tanto, parece que el riñón y la orina fetales -- sean componentes de un sistema de intercomunicación entre - órganos que resulta eficaz para el inicio y mantenimiento de el parto en la mujer. Esta sustancia estimuladora actúa independientemente de los flujos de calcio, pero su actividad es facilitada si el flujo de calcio es producido por otro agente, por ejemplo, un ionóforo de calcio.

Durante la mayor parte del embarazo, la sustancia estimuladora puede actuar sobre el amnios para provocar la síntesis de la PG, de forma que ésta esté implicada en el transporte de solutos y agua en el L.A. y por lo tanto, en el mantenimiento de la homeostasis del volumen del L.A. Al término, la acción coordinada de la sustancia estimuladora junto con-

un agente de tipo ionóforo de calcio de origen fetal conduciría a un incremento en la formación de PGs, situación característica del parto.

f) Prostaglandinas en el control de la hemorragia postparto:

Bygdeman y Winquist estudiaron el efecto comparativo de PGE y maleato de metilergonovina en el control de la hemorragia postparto. Se observó que PGEI no redujo la cantidad de sangrado de manera significativa ni antes ni después de la expulsión de la placenta. La duración del tercer estadio de labor fué algo más breve en las pacientes tratadas con PGEI. La administración de metilergonovina redujo la pérdida sanguínea total y acortó el tercer estadio de labor. La terapia combinada de PGEI más metilergonovina dieron los mismos resultados que con solamente esta última. En este estudio se aprecia que el efecto de PGEI sobre la hemorragia no es concluyentemente satisfactorio.

LA LACTANCIA:

a) Eyección:

PGE2 y PGF2 α administradas a mujeres lactantes causan eyección láctea; aparentemente actúan a nivel central estimulando la secreción de oxitocina más que directamente sobre la glándula mamaria. Las infusiones de PGE2 o PGF2 α a mujeres (y hombres) inducen secreción de oxitocina; sin embargo también se ha observado estímulo de eyección láctea in vitro a partir del tejido glandular mamario. En adición, el pretratamiento del tejido mamario con oxitocina lo sensibiliza a las PGs; contrariamente, el pretratamiento con PGs reduce la sensibilidad del tejido mamario a la oxitocina.

b) Producción:

Se acepta que la prolactina induce la lactancia al tiempo del nacimiento. Se ha observado que las PGs inducen secreción de prolactina a partir de la hipófisis. Un estudio reporta que el 75% de las mujeres que recibieron PGF2 α intraamniótica por abortos del segundo trimestre empezaron a lactar.

En consecuencia, es posible que las PGs inicien la lactancia y la eyección láctea en los humanos. Los mecanismos por los que PGF₂ estimula la lactancia ameritan un mayor esclarecimiento.

CAPITULO VIII

REGULACION HORMONAL DE LA LIBERACION DE PROSTAGLANDINAS EN -
LOS TEJIDOS REPRODUCTORES

La producción de PGs en los órganos reproductores se incrementa cuando ésto es requerido, aparentemente por in termedio de estímulos hormonales.

Las PGs no se almacenan en los tejidos, por lo que cualesquier incremento en los niveles tisulares de éstas es pro cedido por una síntesis inmediata. La excepción la constituyen las PGs presentes en el eyaculado de los primates, en los cuales existen preformadas por vesícula seminal y almace nadas en el plasma seminal. Se considera además que los niveles tisulares de ácido araquidónico son también bajos como para poder incrementar significativamente la síntesis aguda de PGs; los fosfolípidos constituyen la fuente principal de ácido araquidónico para la síntesis de las PGs. Sin embargo, los ésteres de colesterol y los triglicéridos son también fuentes potenciales de ácido araquidónico y no deben menospreciarse en su papel como tales, puesto que algunos tejidos como el ovario contienen cantidades significativas de estas sustancias.

El estímulo hormonal para la síntesis de PGs parece liberar ácido araquidónico a partir de estas fuentes mediante activación de la enzima apropiada: fosfolipasa A2 (PLA2), co lesterol estearasa o triglicérido lipasa.

Inicialmente se forma PGG2 (endoperóxido) a partir del ácido araquidónico y después se convierte en la PG requerida por ejemplo, en PGF2 α por el útero mediante luteólisis. El mecanismo preciso que controla la síntesis de PGs por un tejido en particular es desconocido; este control puede depender parcialmente de la cantidad relativa de las enzimas espe cíficas y cofactores que convierten PGG2 en otros productos existentes en un tejido determinado y parcialmente por las afinidades relativas de estas enzimas por el sustrato.

UTERO:

En las especies que se han estudiado hasta ahora se observa que para obtener la síntesis máxima de $PGF_{2\alpha}$ a partir del útero in vivo en respuesta al estradiol, se necesita progesterona, la cual probablemente interviene para liberar el ácido araquidónico desde sus fuentes. Además, ésta tiene también un efecto inhibitorio sobre la síntesis de $PGF_{2\alpha}$ en el útero lo cual necesita una explicación adicional.

En la cerda preñada no ocurre incremento del estradiol en el ovario después del día décimo; no aumentan las PGs en el útero y no ocurre regresión luteal. La administración de estradiol en este día causa incremento de $PGF_{2\alpha}$ en el útero y tiene lugar la regresión luteal con aborto subsecuente. En consecuencia, parece que en la cerda no gestante el incremento de los niveles de PGs en el útero sea esencial para que ocurra la luteólisis. Como el estradiol aumenta los niveles de PG-sintetasa en el útero de ésta y otras especies (bovinos y ovinos), la luteólisis es digna de una investigación adicional a este respecto.

OVARIO:

En el ovario, ocurre un aumento en los niveles de PGs - justamente antes de la ovulación. En ratas, este incremento se asocia con una elevación en los niveles de PG-sintetasa en el ovario. El estímulo fisiológico para que ocurra este incremento viene siendo la LH, y el tratamiento de las ratas con suero anti-LH previene el aumento de la PG-sintetasa y las elevaciones en los niveles de PGs. En el cerdo, PGE y PGF y la capacidad de síntesis de PGs en el ovario aumentan justamente antes de la ovulación: parece ser que el incremento en la producción de PGs en el ovario de estos animales se debe al aumento en los niveles de PG-sintetasa.

OTROS ORGANOS REPRODUCTORES:

No se han cuantificado las concentraciones de PG-sintetasa en otros tejidos. Sería interesante observar cómo es que la testosterona y el estradiol aumentan la PG-sintetasa -

UTERO:

En las especies que se han estudiado hasta ahora se observa que para obtener la síntesis máxima de PGF₂α a partir del útero in vivo en respuesta al estradiol, se necesita progesterona, la cual probablemente interviene para liberar el ácido araquidónico desde sus fuentes. Además, ésta tiene también un efecto inhibitorio sobre la síntesis de PGF₂α en el útero lo cual necesita una explicación adicional.

En la cerda preñada no ocurre incremento del estradiol en el ovario después del día décimo; no aumentan las PGs en el útero y no ocurre regresión luteal. La administración de estradiol en este día causa incremento de PGF₂α en el útero y tiene lugar la regresión luteal con aborto subsecuente. En consecuencia, parece que en la cerda no gestante el incremento de los niveles de PGs en el útero sea esencial para que ocurra la luteólisis. Como el estradiol aumenta los niveles de PG-sintetasa en el útero de ésta y otras especies (bovinos y ovinos), la luteólisis es digna de una investigación adicional a este respecto.

OVARIO:

En el ovario, ocurre un aumento en los niveles de PGs - justamente antes de la ovulación. En ratas, este incremento se asocia con una elevación en los niveles de PG-sintetasa en el ovario. El estímulo fisiológico para que ocurra este incremento viene siendo la LH, y el tratamiento de las ratas con suero anti-LH previene el aumento de la PG-sintetasa y las elevaciones en los niveles de PGs. En el cerdo, PGE y PGF y la capacidad de síntesis de PGs en el ovario aumentan justamente antes de la ovulación: parece ser que el incremento en la producción de PGs en el ovario de estos animales se debe al aumento en los niveles de PG-sintetasa.

OTROS ORGANOS REPRODUCTORES:

No se han cuantificado las concentraciones de PG-sintetasa en otros tejidos. Sería interesante observar cómo es que la testosterona y el estradiol aumentan la PG-sintetasa -

en las vesículas seminales y en el hipotálamo respectivamente.

VIAS DE SINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS:

Parece que el estímulo hormonal para la síntesis de PGs lo que hace es aumentar la concentración de la enzima PG-sintetasa en los tejidos reproductores. Este también puede proporcionar el ácido araquidónico requerido para la conversión a PGs, si hubiese déficit de este último en los tejidos.

En el ovario, la acción de LH es mediada por el ANPc.

La indometacina y drogas similares bloquean la conversión del ácido araquidónico a PGs por un mecanismo de inhibición de la fracción ciclooxigenasa de la PG-sintetasa.

La actinomicina D previene el incremento de la PG-sintetasa en el útero, y también la regresión luteal.

La importancia relativa de estos mecanismos y de la fuente de ácido araquidónico utilizada para la síntesis de PGs pueden variar según los diferentes tejidos reproductores y variar aún en el mismo tejido entre diferentes especies. Además, la PG involucrada en cierto proceso reproductor en una especie puede ser diferente para otras. En las especies que posee esta hormona, PGF₂α parece ser la luteolisina uterina.

ESTIMULOS HORMONALES COMPROBADOS PARA LA LIBERACION DE PROSTAGLANDINAS:

- 1.- Prostaglandinas de líquido seminal en primates: TESTOSTERONA.
- 2.- Prostaglandinas para secreción de LH: ESTRADIOL.
- 3.- Prostaglandinas para la ovulación: LH.
- 4.- PGF₂α para la luteólisis: ESTRADIOL, PROGESTERONA Y en algunas especies OXITOCINA.
- 5.- Prostaglandinas en la menstruación: ESTRADIOL Y PROGESTERONA.
- 6.- Prostaglandinas en la implantación: ESTRADIOL actuando en presencia de PROGESTERONA.
- 7.- Prostaglandinas y función placentaria: DESCONOCIDO.
- 8.- Prostaglandinas y parto: ESTRADIOL Y OXITOCINA.

CAPITULO IX

APLICACIONES CLINICAS

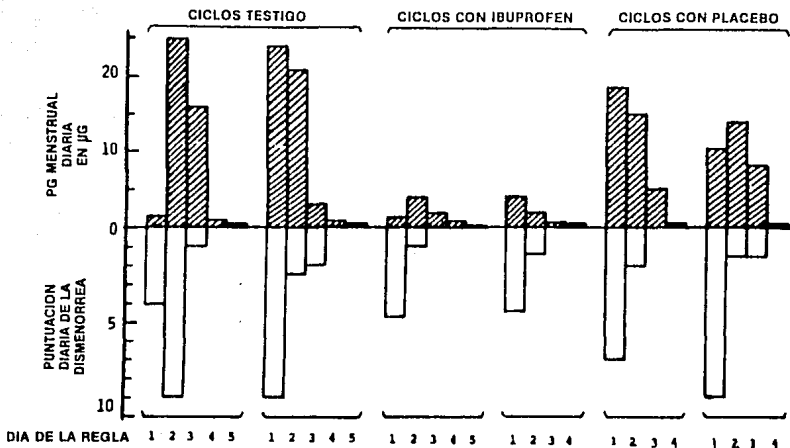
a) Inhibidores de la enzima prostaglandina sintetasa:

La indometacina se ha utilizado para suprimir el trabajo de parto prematuro durante el tercer trimestre de gestación. Disminuye significativamente la amplitud y frecuencia de las contracciones uterinas y, en algunas mujeres, cesa el trabajo de parto espontáneo.

Un estudio australiano reporta el efecto de la ingesta crónica de salicilatos durante el embarazo: los neonatos tuvieron bajo peso al nacer comparados con un grupo control; su mortalidad perinatal se incrementó, pero la incidencia de anomalías congénitas mayores no fue significativa. En un caso diferente, la exposición crónica de un infante al ácido acetilsalicílico durante el embarazo produjo cierre prematuro del conducto arterioso; este niño también tuvo insuficiencia tricuspídea e incremento en el diámetro de la arteria pulmonar a expensas de la capa muscular y un número reducido de vasos pulmonares por cm³ de tejido pulmonar. Otro niño expuesto a indometacina durante un período corto del embarazo, tuvo hipoxemia y diámetro aumentado de la arteria pulmonar a expensas de la capa muscular. Se supuso que estas anomalías pueden deberse a efectos constrictores de los inhibidores de la PG-sintetasa sobre el conducto arterioso y/o vasos sanguíneos pulmonares. Estos hallazgos argumentan en contra del uso de drogas de tipo aspirina por un período prolongado durante el embarazo.

La furosemida se utiliza en el síndrome de insuficiencia respiratoria idiopática del infante.

Esta droga aumenta el volumen urinario y la excreción de sodio y calcio. También aumenta la excreción de PGE urinaria. La droga puede producir su efecto diurético/natriurético mediante aumento en la síntesis de PGs y/o disminución del metabolismo de las PGs en el riñón. El tratamiento simultáneo con indometacina previene el aumento en la excreción uri-



Relación entre la gravedad de la dismenorrea y los niveles de la prostaglandina menstrual liberada en ciclos o con -- tratamiento en una paciente dismenorreica. Las barras blancas muestran la valoración global diaria de los síntomas -- hecha por la paciente. Las barras rayadas muestran los valores de PG menstrual durante el período correspondiente.

pezar con AINES lo antes posible, de preferencia antes de iniciarse los síntomas menstruales. Esto plantea otro problema en mujeres que intentan quedar embarazadas, porque significa que estarían tomando un medicamento bastante potente en el momento en que hay incertidumbre acerca de si se hayan o no en período de estado. Los riesgos de administrar estas drogas en la fase vulnerable del comienzo de un embarazo no se han establecido. Lo más prudente sería esperar el primer síntoma manifiesto de flujo menstrual en las pacientes que no emplean una técnica anticonceptiva.

La droga suele ser necesaria solamente durante los dos o tres primeros días del ciclo menstrual y es particularmente eficaz al momento que aparecen síntomas y signos de inicio del flujo catamenial. Cuando el dolor aparece más tarde, a los dos o cuatro días de flujo menstrual, hay que pensar en la posibilidad de endometriosis. Aunque se afirma que el uso de AINES distingue la dismenorrea primaria de la endometriosis, esta distinción no está comprobada; se admite en general que los AINES no son eficaces para el dolor asociado con endometriosis, aunque algunos investigadores han concluido que también pueden ser beneficiosos para dominar el dolor que acompaña a este trastorno. También se ha sugerido que la respuesta endometrial inflamatoria asociada con la endometriosis intraperitoneal puede ser secundaria a la liberación de PGs desde las zonas ectópicas hacia el interior de la cavidad abdominal.

Como las PGs están aparentemente involucradas en procesos reproductores como la liberación de LH, ovulación e implantación, el uso de drogas tipo AINES debe esperarse que posean un efecto antifertilidad: se considera al ácido acetilsalicílico como modelo de los inhibidores de la PG-síntesis; en diferentes estudios en que se utilizó esta droga, las dosis empleadas no alcanzaron una concentración suficientemente alta significativa para inhibir la síntesis de PGs y entonces prevenir la liberación de LH y la ovulación; no previno el pico esperado de LH ni el incremento plasmático de la progesterona y el exámen del cuerpo lúteo removido del ovario una vez finalizado el tratamiento reveló en éstos un-

punto de ruptura y no había óvulo retenido dentro. El posible efecto antifétil de inhibidores de PGs más potentes, como indometacin y meclofenamato, no se han investigado. Es posible que estas PGs no interfieran la liberación de LH y la ovulación en el humano, así que inhibiendo la síntesis de PGs no debe esperarse prevenir la ocurrencia de estos procesos; sin embargo, parece ser la excepción más que la regla en las especies estudiadas.

En el hombre, la administración diaria de 3.6gr. a 7.2-gr. de aspirina reduce el contenido de PGs en el plasma seminal en un 60% y 80% respectivamente. No se conoce aún si este decremento afecte la fertilidad masculina.

Si las PGs están realmente involucradas como mediadores en los procesos reproductores de la mujer, el uso de inhibidores de PGs puede ser un nuevo aspecto en el control de la fertilidad. Ya que estas drogas bloquean la ovulación sin prevenir la luteinización ni la secreción de progesterona, parecerían ideales para producir anovulación con ciclos menstruales normales. Sin embargo, es dudoso cuando una droga desarrolla inhibición específica de la síntesis de PGs en el ovario.

El ácido acetilsalicílico previene la conversión enzimática del ácido araquidónico en PGs. Una manera alterna de reducir la síntesis de PGs es previniendo el incremento tisular de la PG-sintetasa. Los inhibidores de la síntesis proteica ejercen esta acción pero son tóxicos para uso clínico; el tamoxifén tiene una acción similar probablemente previniendo el efecto estimulante del estradiol. Otro método de prevenir la acción prostaglandínica es bloqueando su acción a nivel de los receptores celulares; sin embargo, no existen antagonistas de PGs satisfactorios y se requiere una mejor búsqueda antes de que tales drogas lleguen a ser una realidad clínica.

DIU:

La manera en que un DIU ejerce su acción contraceptiva-

no se ha aclarado todavía. Existe evidencia de que algunas - sustancias activas son liberadas por el útero en presencia - del DIU. Se ha propuesto que éste, ejerciendo una acción --- traumática sobre el útero, estimula una liberación continua de PGs que causa incremento en la motilidad de las trompas - de Falopio y del propio útero, lo cual puede acelerar el - transporte del huevo y así prevenir la implantación.

La presencia del DIU incrementa los niveles de PGF 2α - uterina. En cerdos y ovejas la presencia de un cuerpo extra- ño estimula la liberación de PGF 2α la cual en su momento -- ocasiona regresión luteal prematura; un DIU no puede produ- cir este efecto en la mujer puesto que el útero no controla el ciclo vital del cuerpo luteo y PGF 2α no es luteolítica - en la mujer. Entonces, no existe incremento en los niveles - endometriales de PGF en la mujer que tiene DIU aunque sí --- existe un incremento de la PGE.

Los macrófagos que son atraídos por el DIU in situ pue- den sintetizar PGs cuando se cultivan in vitro. Grandes can- tidades de éstas se producen durante la fase secretoria más- que en la proliferativa del ciclo menstrual. No se sabe si - ocurre síntesis y liberación de PGs por los macrófagos en el útero.

La presencia de un DIU en el útero de la rata desencade na un aumento de PGE y PGF en el flujo uterino. El tratamien to con indometacina previene este incremento y reduce par- cialmente la hipertrofia uterina producida por la presencia del DIU. La actividad contraceptiva del DIU inerte persiste a pesar del bloqueo en la síntesis de PGs, sugiriendo que ég- tas no están involucradas en la acción contraceptiva del DIU Sin embargo, la indometacina sola puede prevenir la implanta- ción en la rata. Este estudio indica un papel de las PGs en la acción del DIU y en la implantación; sin embargo, es dudo so que las PGs solas medien el efecto anticonceptivo del DIU.

USOS DE LAS PROSTAGLANDINAS Y SUS ANALOGOS

A) Sincronización del Estro:

En algunas áreas de la economía animal es particularmen te usual que el ciclo estrual sea regulado de tal forma que-

su ocurrencia puede ser predicha. Estas áreas incluyen:

- 1) Inseminación artificial, de tal forma que las vacas, ovejas y otros animales pueden inseminarse artificialmente.
- 2) Para inducir superovulación en el ganado al tiempo - del estro: más óvulos son liberados del ovario y fertilizados produciendo embriones para transferencia a animales de baja fertilidad.
- 3) Para transferencia de óvulos de un donador a un receptor. En este caso se sincronizan los estros en ambos animales.

Originalmente los progestágenos fueron administrados para prevenir la ovulación y prolongar el ciclo. Sin embargo, los cambios hormonales ocurridos después de la terapia progestágena eran anormales con inconsistencia en los tiempos de estro y ovulación. La fertilidad se reduce.

Con el descubrimiento de la PGF_{2α} luteolítica, la posibilidad de inducir regresión lutea prematura (la cual se sigue por un retorno rápido al estro) fué realizada. Este fué el caso en la mayoría de los no primates cuando PGF_{2α} se administró por vía intrauterina o intramuscular. La segunda vía es fácil de usar aunque se necesitan dosis más elevadas debido a que PGF_{2α} tiene que pasar por el pulmón; se ha encontrado que la inyección por dos días consecutivos dan mejores resultados. Los cambios hormonales que siguen a la regresión lutea son normales en este caso, ocurriendo el estro y la ovulación en tres o cuatro días posteriores al tratamiento en la gran mayoría de los casos. También se observaron efectos colaterales como diarrea, debido al efecto espasmogénico de PGF_{2α}.

Los análogos de PGF_{2α} que se han desarrollado son potentes luteolíticos ya que son eficaces en dosis de microgramos, tienen mucho menor efecto sobre el músculo liso y están protegidos de la degradación pulmonar debido a la presencia en ellos de un grupo 16-aryloxil que previene la oxidación del grupo 15-OH; estos compuestos tienen además gran---

afinidad para el receptor de PGF 2α en el cuerpo luteo. También poseen efectos tóxicos como la propiedad de agregación-plaquetaria, contracción del músculo aórtico, aumento de la presión arterial, etc. que deben estudiarse antes de su autorización para uso clínico. Ejemplos de éstos son : ICI 800096 (cloprostenol), ICI 81008 (fluprostenol), ICI 79939 (17- β -estradiol-17 β - β -trinitroprostaglandín F 2α).

b) Terminación del embarazo:

Durante la gestación el útero permanece en reposo, probablemente por acción progestágena.

La oxitocina no es efectiva para terminar un embarazo en los primeros estadios; PGE 2 y PGF 2α , en contraste, hacen contraer el útero en todos los estadios del embarazo y son efectivas para inducir el aborto en los trimestres primero y segundo administradas por vías intramuscular, intravenosa, intraamniótica o intrauterina extraamniótica. PGE 2 es más potente que PGF 2α aunque se ha preferido en su uso a la última debido a su mayor estabilidad química.

La infusión I.V. de PGs se asocia con una alta incidencia de efectos colaterales sobre el tracto gastrointestinal y con pirexia por lo que no se recomienda esta vía de administración. La incidencia de efectos colaterales se reduce disminuyendo la dosis de PGs y administrando oxitocina al mismo tiempo: la PG sensibiliza el útero a la acción de la oxitocina, así que la combinación terapéutica es mejor que usar aisladamente cada droga. Sin embargo, este método aún no se utiliza de manera rutinaria.

La vía más efectiva de administración es la intrauterina. La incidencia de efectos colaterales es baja por esta vía ya que la PG actúa localmente en el sitio de administración; además, pueden utilizarse dosis pequeñas de la droga por otra vía según sea requerido. Se introducen dentro del útero por un catéter a través de vagina y cérvix: se requiere destreza para la introducción del catéter.

Una ruta más conveniente, utilizada especialmente durante el segundo trimestre, es la intraamniótica por medio

de un catéter transabdominal; las dosis requeridas son más elevadas que por vía intrauterina y más bajas que las I.V. sugiriendo ésto una acción tanto local como sistémica por esta vía. La incidencia de efectos colaterales también es intermedia.

Algunos estudios reportan una alta frecuencia de abortos incompletos que requirieron curetaje subsecuente por lo que se recomienda que este último procedimiento sea realizado sistemáticamente después del tratamiento con PGs.

El empleo de 50mg. de PGF_{2α} por vía intraamniótica para terminar la gestación durante el segundo trimestre es comparable a otro método popular: la administración intraamniótica de solución salina. Sin embargo, el tiempo de intervalo entre la administración de PGF_{2α} y la evacuación del útero es considerablemente más corto que con la solución salina -- (16hrs. promedio contra 30hrs. del segundo). Los efectos colaterales son mayores con la PG que con la solución salina; la incidencia de éstos puede reducirse utilizando el análogo 15-metil-PGF_{2α} a la dosis de 2.5mg. puesto que este último no es oxidado en la posición 15, por lo que escapa a la degradación pulmonar y permite así la utilización de dosis pequeñas.

El aborto del segundo trimestre inducido por la solución salina hipertónica se asocia con incremento en los niveles de PGF_{2α} en el líquido amniótico. Se ha observado que el intervalo instilación/aborto se prolonga si se administra simultáneamente ácido acetilsalicílico o indometacina lo cual sugiere que la solución hipertónica produce su efecto, cuando menos parcialmente, mediante un incremento de la producción endógena de PGs dentro del útero gestante.

Aunque está demostrada la efectividad de la vía intraamniótica, ésta requiere de personal hábil y muy entrenado además de que solamente se puede utilizar durante el segundo trimestre.

En contraste, la vía vaginal es mucho más sencilla y si gué siendo tan efectiva en el primero como en el segundo trimestres y parece haber menor intensidad de efectos colaterales.

PROSTAGLANDINAS PARA ABORTO TERAPEUTICO-CASOS REPORTADOS

Referencia	PG usada	Nº de Casos	Paridad	Duración de Gestación
1) Karim & Filshie	F2α	15	0-6	9-22
2) Roth-Brandel et.al. Embrey	E1	5	---	13-18
	E2	9	0-5	9-28
	E1	2	0	16-20
3) Bygdeman y Wiquist. Karim & Filshie	F2α	69	---	6-20
	E2	52	0-10	9-22
4) Total		152	0-10	6-28

Continuación a la siguiente página...

	Tasa μ g/min	Dosificación total tiempo de Infusion	Dosis total	Intervalo de inducción a aborto	Aborto logrado
1)	50	Hasta aborto comp	No dar	6-27 ¹ / ₄	14
2)	1-10	2 ¹ / ₄ - 12	No dar	no dar	2
	2-5	10 ¹ / ₄ - 26 ¹ / ₂	0.26-4.0	10.5-28	8
	2-5	10 ¹ / ₄ - 20 ¹ / ₂	3.2-4.5	10-28	1
3)	25-100	7.6-13.9	31.1-70.9	No dar	30
	5	Hasta aborto compl.	No dar	1.5-54.1	50
4)	1-100	-	-	-	105

...continuación página anterior.

les aunque ocurre una mayor frecuencia de éstos. Los pesa--- rios conteniendo uno o dos miligramos de la droga se inser--- tan dentro de la vagina a intervalos que van de tres a nueve horas. El empleo del compuesto 16,16-dimetil-PGE2 es mejor - que el 15-metil-PGF2 α , pero su estabilidad química es me--- nor. El análogo de PGF2 α , fluprostenol, puede terminar el - embarazo por vía intrauterina o intravaginal tan temprano co--- mo a las 4 semanas de gestación.

El 15-metil-PGF2 α es también muy efectivo para la in--- ducción del aborto si se utiliza dentro de las 2 primeras se--- manas que siguen a una falta menstrual, o aún en el tiempo--- de la menstruación esperada. Este método puede ser utilizado por la propia paciente con o sin prueba de embarazo previa;--- sin embargo se recomienda que el tratamiento se posponga ha--- ta después de una semana o más de la falta menstrual.

El mecanismo por el cual las PGs terminan el embarazo - no se debe solamente a la contractilidad uterina. Se observa que el aborto tiene lugar entre 10 y 30hrs. después de la --- instilación de PGF2 α o de PGE2 dentro del líquido amniótico o útero. Esto probablemente sea demasiado tiempo desde que - las PGs han sido absorbidas y depuradas del sitio de admi--- nistración. PGF2 α disminuye y PGE2 aumenta el flujo sanguí--- neo útero-placentario, aunque el efecto de la última puede re--- vertirse mediante un incremento en el tono muscular del úte--- ro. En la mujer, la administración intrauterina de 10mg. de PGF2 α durante el segundo trimestre disminuye el flujo útero--- placentario a los 5min. de haberse administrado: antes que - otros efectos sean apreciables.

La acción inicial de pGF2 α y de PGE2 sobre el miome--- trio es incrementar el tono y ésto también reduce el flujo u--- terino hemático. Eventualmente, el útero se contrae rítmica--- mente y las contracciones van desde menor amplitud al princi--- pio incrementando gradualmente su intensidad conforme pasa - el tiempo: estos efectos sobre el útero ocurren en horas.

La hormona Gonadotropina Coriónica Humana y la progesterona están significativamente disminuídas en el plasma sé--- rico a las 6hrs. de haber iniciado el tratamiento con PGs.

Los niveles de progesterona al tiempo del aborto están usualmente por debajo de 7ng/ml. La falla en la inducción del aborto se asocia con niveles de progesterona que permanecen por encima de los 10ng/ml. Parece que el incremento del tono uterino y la reducción del flujo sanguíneo útero-placentario causan cambios de deterioro tisular dentro del útero gestante, resultando ésto en disminución de la progesterona ovárica o placentaria, según sea el estadio del embarazo. El efecto sobre el ovario es probablemente debido a un decremento en la producción de hormona GCh; el aborto se debe aparentemente a desaparición de la progesterona, lo cual resulta en la transformación del útero en estado de reposo a un vigoroso tejido contráctil.

Actualmente, no se conoce sin embargo la causa de que el útero se contraiga aunque las PGs producidas por éste como resultado de la supresión de progesterona pueden ser el estímulo clave. En consecuencia, se sugiere que la terminación del embarazo iniciada por las PGs exógenas pudiera ser completada por producción de PGs endógenas. Así, los niveles plasmáticos periféricos de 13,14,dehidro-15-oxo-PGE2 y 13,14 dehidro-15-oxo-PGF2 α se duplican algunas horas después de la administración de 15-metil-PGF2 α . Este incremento en los metabolitos de PGs refleja probablemente un aumento en la síntesis de PGs de novo en el útero.

La administración de PGs también puede utilizarse para evacuar el útero gestante en casos de aborto diferido, muerte fetal intrauterina o mola hidatidiforme.

c) Inducción de labor de parto:

En el final de la gestación humana, los niveles de progesterona no decaen hasta que el útero se sensibiliza a la oxitocina y más a las PGs. La razón de este incremento de la sensibilidad uterina no se conoce; sin embargo, se ha autorizado el empleo intravenoso de la oxitocina para la inducción de la labor del parto desde hace muchos años.

Los niveles de PGs en líquido amniótico se elevan durante la labor inducida por oxitocina, pero este incremento no-

es tan grande como el que ocurre durante la labor espontánea.

Las infusiones intravenosas de PGE₂ o PGF₂α inducen también la labor de parto. Bajas dosis se utilizan conforme se necesite para terminar la gestación durante el primero o segundo trimestres, debido a la sensibilidad de respuesta elevada del útero a estos compuestos. PGE₂ es más potente.

La incidencia de efectos colaterales relacionados con el empleo de PGs para la inducción de labor depende del promedio de infusión y de la magnitud del tratamiento. En la mayoría de las pacientes ocurren efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea; algunos estudios reportan hipertoniás uterinas mientras en otros no se ha observado tal efecto: esta diferencia probablemente dependa del promedio de infusión. Otros efectos indeseables incluyen: pirexia, flebitis venosa y enrojecimiento cutáneo; también puede ocurrir **bradicardia fetal**, pero su incidencia no es mayor que con el uso de oxitocina. Puede haber retención placentaria en algunas mujeres.

Las PGs administradas por vía intravenosa no ofrecen mayor ventaja que la oxitocina para inducción de labor.

La administración oral de PGs en tabletas es también efectiva para inducir labor en la mayoría de las mujeres. Ambas, PGE₂ y PGF₂α, son activas pero la frecuencia de efectos indeseables es más alta con PGF₂α, además de que se requieren mayores dosis de ésta. El tratamiento más efectivo se observa con tabletas de PGE₂ de uno o dos mg. administradas por un período de algunas horas incrementando las dosis progresivamente. El uso de las PGs orales tiene la ventaja de una administración más fácil que con la oxitocina I.V., aunque el costo viene siendo más elevado.

La PGE₂ en administración oral o intravaginal se utiliza previamente a la inducción de labor para causar **dilatación y reblandecimiento cervicales**. En algunos casos ya no se requiere la inducción posterior pues la labor inicia espontáneamente; en otros, la inducción con oxitocina resulta mucho más fácil. Se ha observado que las pacientes que ini--

INDUCCION DE LABOR CON PROSTAGLANDINAS E2 y F2

	Prostaglandina usada	Inducción de Labor		Significado de puntaje cervical	
		No liberados	Liberados	Inicial	Final
1)	PGE2	3	-	6	7
2)	PGE2	-	2	6.5	Del.
3)	PGF2 α	5	-	6.8	7.4
4)	PGF2 α	-	10	8.6	Del.

Continuación a la siguiente página...

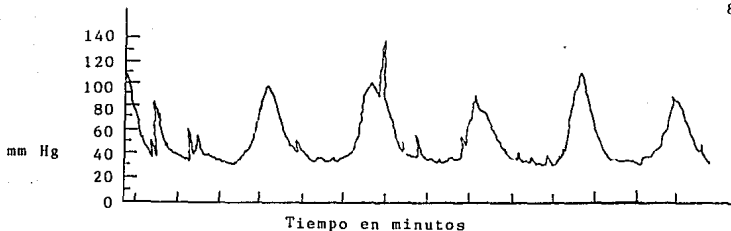
	Promedio de aparición de la 1ª contracción en minutos.	Significado total de tiempo de infusión(min)	Dosificación g/min Rango de significado	Máximo significado	Elevación del tono
1)	52.7	224	0.3-3.0	2.8	1(33%)
2)	10.0	149	0.3-3.0	2.25	0
3)	37.4	292.4	2.5-20	16.0	1(20%)
4)	28.5	221.4	2.5-20	15.75	7(70%)

...continuación página anterior.

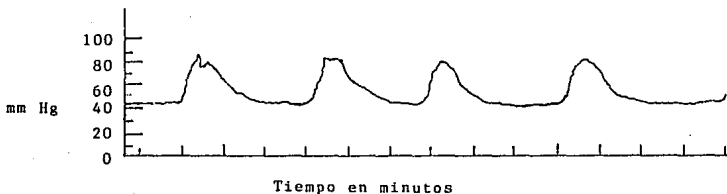
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

PROSTAGLANDINAS PARA INDUCCION DE LABOR

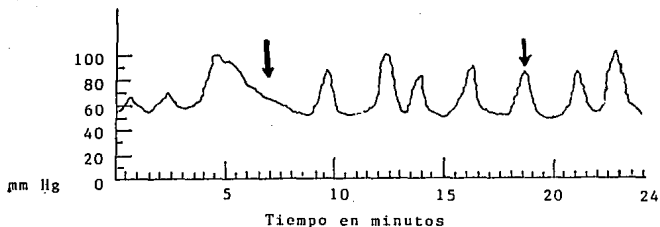
Prostaglandina usada.	Número de casos tratados.	Liberación exitosa.	Porcentaje de éxito.
PGE1	4	4	100
PGE2	124	114	91.1
PGF2 α	35	31	88.5
Total	163	149	91.4



Labor inducida con infusión continua de PGE₂ en útero gestante a término (de Rangarajan, La Croix, Moghishi. Datos no publicados)



Utero gestante a término. Infusión continua de PGF₂ α (de Rangarajan, La Croix y Moghishi. Datos no publicados)



Utero gestante a término. Infusión continua de PGF₂ α nótese la elevación del tono con la dosis de 15 μ g/min y el retorno a su nivel original cuando se redujo la dosis a 5 μ g/min.

cian labor después del tratamiento con PGs poseen niveles - de estradiol significativamente más elevados después del tra-
tamiento comparadas con aquellas que requirieron inducción -
posterior. Se ha observado que la PGF₂α ejerce efectos muy-
pequeños sobre el cérvix uterino.

d) Otros usos:

La PGI₂ se ha utilizado para tratar la hipoxemia neona-
tal secundaria a vasoconstricción pulmonar, por ser un dilata-
dor selectivo de la circulación pulmonar hipóxica. PGF₂α, -
cloprostenol y fluprostenol se utilizan para inducir el par-
to en los cerdos y las vacas.

Una ventaja adicional del empleo de PGs para la induc-
ción de labor es que el tiempo del parto pueda ser programa-
do y ajustarse para que tenga lugar durante el día y no por-
la noche, como frecuentemente ocurre. El tiempo requerido pa-
ra el nacimiento se reduce notablemente.

No se ha estudiado acerca de los promedios de supervi-
vencia fetal.

En el ganado, se ha observado una alta frecuencia de re-
tención placentaria y metritis consecutiva, así como persis-
tencia de cuerpo lúteo en alguno de los ovarios. En veterina-
ria, se ha observado que la inyección intramuscular de 25mg.
de PGF₂α evacúa el contenido uterino infectado, así como un
efecto benéfico en la evacuación de los piómetras.

Un aspecto desagradable del empleo de las PGs para la -
inducción de aborto lo constituye el hecho de observar la ex-
pulsión de un producto que todavía muestra signos de vitali-
dad como movimientos y latido cardiaco.

Las prostaglandinas continúan encontrando aplicaciones-
en la práctica médica y veterinaria en áreas asociadas con -
la reproducción y la fertilidad.

DISCUSION

Cuando se descubrieron hace 60 años en el plasma seminal humano, las prostaglandinas se consideraron como una curiosidad biológica durante otros muchos años. Estudios intensivos más recientes aprecian sus considerables significaciones fisiológicas. Comienzan a emerger como compuestos con propiedades farmacológicas potentes y valor terapéutico útil.

La reciente síntesis química de estos lípidos biológicamente activos y el desarrollo de mejores técnicas de aislamiento han facilitado el resurgimiento del interés en la exploración de sus variadas propiedades.

Existen diferencias cuantitativas y cualitativas entre los varios miembros de la familia prostaglandínica. Como grupo poseen un amplio rango de actividades biológicas: están presentes en muchos si no es que en todos los tejidos de los mamíferos; estimulan e inhiben los tejidos musculares lisos tanto in vivo como in vitro y causan vasodilatación y vasoconstricción; inhiben la lipólisis, agregación plaquetaria y secreción gástrica en la medida que la adenilciclase, enzima que cataliza la formación de AMPc, es un importante regulador de la transferencia de energía. En virtud de su versatilidad y de su ubícuca distribución, las PGs no se pudieron clasificar adecuadamente como hormonas, vitaminas o enzimas aunque exhiben algunas características comunes a todas estas sustancias.

Aunque son producidas en la vesícula seminal en altas cantidades, no existe evidencia de que las PGs ejerzan alguna acción directa sobre el tracto reproductor del varón.

Las PGs seminales humanas absorbidas en la mucosa vaginal pueden tener un papel en el transporte pasivo del esperma mediante alteraciones de la actividad uterina. Aún en datos recientes la evidencia no es concluyente acerca de si una deficiencia de Prostaglandinas en el semen esté asociada con infertilidad en el varón.

El ascenso del esperma a través del moco cervical puede estar en función de la motilidad inherente de éste y de las características fisicoquímicas del mismo moco las cuales pueden ser alteradas mediante enzimas seminales proteolíticas. Aún constituye un misterio el mecanismo mediante el cual el esperma completa el resto del recorrido hacia el óvulo; experimentos en animales y en humanos indican que el esperma alcanza el sitio de la fertilización mediante transporte pasivo, siendo de mayor importancia en este caso las contracciones rítmicas úterotubarías. Es incierto cómo este resultado puede traducirse en un efecto de succión de un útero relajado o en una acción de presión positiva de empuje durante la contracción: las prostaglandinas pudieran iniciar tal actividad uterina.

El plasma seminal contiene grandes cantidades de PGs y estas sustancias son absorbidas a partir de la vagina y actúan sobre la musculatura del útero y trompas de Falopio. El efecto más predecible se observa durante la ovulación en conejos, cuando la actividad uterina especialmente es inhibida, con regulación del patrón contráctil. El efecto sobre la mujer es también más constante al tiempo de la ovulación y en ésta consiste principalmente en estimulación. La contracción uterina rítmica con intervalos de relajación permite que el transporte del esperma pueda ser ascendente.

Eliasson y otros han sugerido que la relajación del útero por PGE puede introducir el semen dentro de la cavidad uterina. In vitro, la migración del esperma a través del moco cervical y la observación del cérvix durante el coito y la inseminación artificial acompañada de estimulación orgásmica inducida por masturbación no apoyan este punto de vista. Además, el moco viscoso que ocluye el canal cervical previene la acción de empuje del útero aspirando el semen hacia la cavidad uterina, sobre todo si la columna está desplazada. El moco cervical es también altamente adhesivo y elástico; cualesquier presión ejercida sobre el lo distorsiona más que desplazarlo.

La dismenorrea primaria se asocia a la ovulación y a la hiperactividad del útero. PGF_{2α} se produce en grandes cantidades en el endometrio secretor y causa espasmo uterino durante la menstruación; los datos de Pickles sugieren que una inusual hipersensibilidad del miometrio a PGF_{2α} o una proporción alterada de PGF_{2α}/ PGE₁ pueden ser responsables de la dismenorrea primaria. El hecho de que las PGs E₁ y F_{2α} producen una respuesta estimulante en el útero premenstrual apoya esta hipótesis.

Las mediciones de PGs en el endometrio de pacientes que reciben contraceptivos orales revelan que éstos inhiben la ovulación y suprimen la dismenorrea.

Publicaciones numerosas han confirmado que las PGs poseen poderosas propiedades oxitócicas cuando se administran oralmente en dosis adecuadas, I. V. o intravaginal. Estimulan las contracciones de tipo labor en el útero grávido durante la gestación; parecen tener tanta potencia como la oxitocina para inducir la labor y el nacimiento a o cerca de el término y considerablemente más efectivas en la inducción de aborto o labor en el primero y segundo trimestres de gestación. Las PGs también pueden utilizarse para evacuar el útero en casos de aborto diferido y molahidatidiforme y para el control de la hemorragia postparto.

A diferencia de la oxitocina, las PGs no tienen actividad antiidiurética y, al contrario, parecen poseer propiedades diuréticas. En dosis terapéuticas su administración está sorprendentemente libre de efectos colaterales indeseables.

Aunque está demostrada su eficiencia para inducir el estado de labor y el nacimiento en más del 90% de los casos en el tercer trimestre de la gestación, las prostaglandinas no son necesariamente preferibles a la oxitocina.. Algunos estudios muestran ocurrencia de hipertonia uterina y elevación del tono uterino basal cuando se administran altas dosis de PGs; en algunos casos ha ocurrido sufrimiento fetal que ha requerido de cesárea. Complicaciones similares pueden ocurrir con la oxitocina cuando se administra en grandes cantidades.

Se requiere mayor experiencia clínica para estandarizar la dosis útil de PGs para la inducción de labor para evaluar su efectividad y seguridad frente a la oxitocina. Como la oxitocina es usualmente inefectiva para iniciar el estado de labor en el segundo trimestre de gestación, las PGs son - claramente superiores en este propósito y la ocurrencia de - hipertonia no da consecuencias clínicas en este estadio de la gestación.

El valor terapéutico más promisorio estriba en su habilidad para inducir el aborto terapéutico. La terminación del embarazo hasta ahora ha estado frecuentemente en complicidad con los medios quirúrgicos: la administración de prostaglandinas, intrauterina o intravaginal, es altamente efectiva para inducir el aborto, particularmente en las primeras semanas de gestación.

Las PGs parecen ejercer su efecto abortivo induciendo - contracciones uterinas sostenidas y rítmicas, y posiblemente por virtud de su acción luteolítica.

El uso de tabletas vaginales de PGs como anticonceptivo postcoital despierta gran interés clínico. Así mismo, la posible intervención de las PGs en el transporte espermático, - motilidad tubaria, actividad uterina, esteroidogénesis y luteólisis abre un gran número de campos para futuras investigaciones en el área del control de la fertilidad. Por ejemplo, uno puede especular que un inhibidor de las PGs pueda - interferir cualesquiera de estas funciones y producir contracepción sin afectar otras actividades metabólicas y fisiológicas de la economía. Es de esperarse que estudios posteriores resuelvan algunas o todas las interrogantes.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Aksel., y Cols.: Prostaglandin F2 alpha production by -
The Human Ovary, *Obstetrics and Gynecology*, 50 (3):347-
350, 1977.
- 2.- Aldridge, R.R., Barrett, S., Brown, J.B., Funder, J.W.,
Goding, J.R., Kaltenblanch, C.C., and Mole, B.J. The -
Effect of prostaglandins on ovarian steroidogenesis in
vivo. *J. Reprod. Fertil.*, 21: 369, 1970.
- 3.- Amelear, R.D., y Hotchkiss, R.S.: The Split Ejaculate, -
Fertil Steril, 16: 46, 1965.
- 4.- Amelear, R.D., y Dubin, L.: New Method of Promoting Fer-
tility, *Obstet. Gynec.*, 45: 46, 1975
- 5.- Anggard, E., and Samuelson, B. Smooth muscle stimula---
ting lipids in sheep lung. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl.
213, 59, 170, 1963.
- 6.- Arrata M, y Tsai A.: Prostaglandins in reproduction. --
The Journal of Reproductive Medicine, 20: (2) 84-87, -
1978.
- 7.- Asplund, J. Some preliminary experiments in connection-
with the effect of prostaglandin on the uterus and tu-
be in vivo. *Acta Physiol. scand.*, 13: 109, 1947.
- 8.- Avanzino, G.L., Bradley, P.B. and Wolstencroft, J.H. Ac-
tionsof Prostaglandins E1 E2 y F2 α on brain stem neuro
nes. *Brit. J. Pharmacol.*, 27: 157-163, 1966
- 9.- Bergström, S., Carlson, L.A., Ekelund, L., and Oro, L.-
Cardiovascular and Metabolic reponse to infusions of --
prostaglandin E1 and to simultaneous infusions of nora--
drenaline and Prstaglandin E1 in man. *Acta Physiol. ---
Scand.*, 64:322-339, 1965.
- 10.- Berström, S., Carlson, L.A., and Oro, L. Effectt of di-
fferent doses of prostaglandin E1 on free fatty acids -
of plasma, blood glucose and heart rate in the non anes-
thetized dog. *Acta Physiol. Scand.*, 67: 185-193, 1966.
- 11.- Bergström, S., Duner, H., Euler, U.S. von, Pernow, B., -
and Sjöval, J. Observations on the effects of two cris-
tallyne prostaglandin E in man. *Acta Physiol. Scand.*, -
45: 145-151, 1959.

- 12.- Bergström, S., Eliasson, R., Euler, U.S. von, and Sjöval, J. Some biological effects of two crystalline prostaglandin factors. *Acta Physiol. Scand.*, 45: 133-144, - 1959.
- 13.- Bergström, S., Ryhage, R., Samuelson, B., and Sjöval, J. The Structure of prostaglandin E, F1 y F2. *Acta Chem.-- Scand.*, 16: 501-502, 1962.
- 14.- Bouman y Rand. *Farmacología, bases bioquímicas y patológicas*. 2da edición. Ed. Interamericana.
- 15.- Burke, G. Effects of Prostaglanins on basal and simulated thyroid function. *Amer. J. Physiol.*, 218: 1445-1442 1970.
- 16.- Bygdeman, M. The effect of different prostaglandins on the human myometrium in vitro. *Acta. Physiol. Scand.*, - Suppl. 242, 63: 1-78. 1964.
- 17.- Bygdeman, M., Fredericsson, B., Svanborg, K., and Samuelsson, B. The relation between fertility and prostaglandin content of seminal fluid in man. *Fertil, Steril* 21: 622-629, 1970.
- 18.- Bygdeman, M., and Wiquist, N. Early abortion in the human. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 180: 473-482, 1971.
- 19.- Bygdeman, M., Kwon, S.U., Mukherjee, T., and Wiquist, N. Effect of intravenous infusion of prostaglandin E1 and E2 on motility of pregnant human uterus. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 102: 317-326, 1968.
- 20.- Bygdeman, M.: Prostaglandins in Human Seminal Fluid and their Correlation to Fertility, *Int. J. Fertil.*, 14: 228 1961.
- 21.- Caldwell, B., y Bherman, H.R. Prostaglandinas en procesos reproductores. *Clínicas Médicas de Norteamérica*. Ed Interamericana, S.A. 4: 927-937, 1981.
- 22.- Campos, G. y Liggins, G.C., Oral Prostaglandins E2 for Induction of Labor at term., *N.Z. Med. J.* 90: 326, 1979
- 23.- Carlson, LA., Ekeleund, L.G., and Oro, L. Clinical and Metabolic effects of different doses of prostaglandin E1 in man. *Med. Scand.*, 183: 423-430, 1968.
- 24.- Carr, B.R., Mason J. Ian: Prostaglandin secretion by adrenal tissue of human anencephalic fetuses. *Am. J. of Obstetrics and Gynecology*. Feb. 1986. Vol. 154, núm. 2.

- 25.- Casey, M.L. y Griffin, J.E.: Response Of Human amnion - cells in culture to 1, 25-dihydroxycholecalciferol: Increased 25-hidroxycholecalciferol 24-hidroxiylase activity and PGE2 formation. Am. J. of Obstetrics and Gynecology, December 1986. Vol. 155. Num 6.
- 26.- Cashner K.A., Skillman, C.A. : effect of antypirine on prostaglandin levels and uterine and umbilical blood -- flow. Am. J. of Obstetrics and Gynecology. December, -- 1986. Vol. 155, No. 6.
- 27.- Conte, D. Nordio M. y Col: Role of Seminal prostaglan-- dins in male fertility. II. Effects of prostaglandin -- synthesis inhibition on spermatogénesis in man., J. Endocrinol. Invest., 8: 289, 1985.
- 28.- Coutinho, E.M., and Vilira Lopes, A.C. Response of non-pregnant uterus to vasopressin as an index of ovarian - function. Amer. J. Obstet. Gynec., 102: 479-489, 1968.
- 29.- Charney, C.W.: Treatment of Male Infertility, en Behr-- man, S.J., y Kistner, R.W., ed., Progress in Infertility Little, Brown, Boston, 1968.
- 30.- De Krester, D.M.: The Management of Infertile Male. --- Clin. Obstet. Gynec., 1: 409, 1074.
- 31.- Ekman-Ordeberg G. y Col; Comparison of Intravenous Oxytocin and Vaginal Prostaglandin E2 Gel in women with- unripe Cervixes and Premature Rupture of Membranes. Obsu-- trics and Gynecology, 66 (3), Septiembre 1985.
- 32.- Eliasson, R. (1959) Acta Physiol. Scand. 46, Suppl. 158 1-73
- 33.- Eliasson, R. Studies on prostaglandins-ocurrence, forma-- tion and biological actions. Acta Physiol. Scand., - Suppl. 158, 46: 1-73, 1959.
- 34.- Eliasson, R., and Posse, N. The effect of prostaglandin on the non-pregnant human.
- 35.- Embrey MP., Graham, Nb.: Induction of labour with a sus-- tained release prostaglandin E2 vaginal pesary. Bri---- tish Medical Journal, 281 (4): 901, 902, 1980.
- 36.- Giannopoulos, G., y Jacson K.: PG, E y F2 α receptors - in human miometrium during the menstrual cycle and Preg-- nancy and labor. Am. J. Obstetrics and Gynecology. De-- cember 15, 1985, Vol. 153, No. 8.

- 37.- Goldberg, V.S., Ranwell, P.W.: Role of Prostaglandin in Reproduction: *Physiol. Rev.* 55: 325, 1975.
- 38.- González A., : Actualización de Farmacología y Terapéutica Ed. Interamericana. 2-13, 1983.
- 39.- Hahn Do Wan y McGuire J.L.: Influence of ovarian steroids on prostaglandin and leukotriene induced uterine contraction. *Am. J. Obstet. and Gynecol.* Sept, 1985. - Vol. 153, 1.
- 40.- Harold Harper. Manual de Química Fisiológica. 7ma. Edición, 1980, Edit. El Manual Moderno
- 41.- Hawkins, D.F., and Labrum, A.H. Semen prostaglandin levels in fertility clinic. *J. Reprod. Fertil.*, 2: 1-10, 1961.
- 42.- Hawkins, H.J., Smith, J.B., Nicolaou, K.C. and Elinf, - T.E. (1978) Prostaglandins 16: 871-884.
- 43.- Hawkins, D.F.: Relevance of Prostaglandins to Problems of Human Subfertility, en Ramwell, P.W., y Shaw, J.E., - ed., Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology, Interscience, Nueva York 1967.
- 44.- Houssay A. Bernard. Fisiología Humana. 5ta. Ed. El Ateneo.
- 45.- Iversen T. y Egil S.F., Intracervical administration of prostaglandin E2 prior to vacuum aspiration a prospective double-blind randomized study. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 23: 95-99, 1985.
- 46.- Jones, R.L., Cammock, S. and Horton, E.W. (1972) *Biochim. Biophys. Acta* 280: 588-601.
- 47.- Karim, S.M.: Induction of labor with prostaglandin F2 J. *Obstet. Gynecol Br Commonw*, 76: 769-782, 1969.
- 48.- Karlson, S. The influence of seminal fluid on the motility of the non-pregnant human uterus. *Acta Obstet. Gynec. Scand.* 38: 503-521, 1959.
- 49.- Laifer, S.A. y Ramesh B.G.: The effect of amniophylline on uterine smooth muscle contractility and PG production in the pregnant rat uterus in vitro. *Am. J. of Obstetrics and Gynecology.* July 1986, Vol. 155, No. 1.

- 50.- Lehninger. Bioquímica. 2da. Edición, 1985. Ed. Omega.
- 51.- Louis Goodman y Alfred Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5ta. Edición, 1978. Ed. Interamericana, S.A.
- 52.- Lubert Stoger. Bioquímica. Ed. 1976. Ed. Reverté, S.A.
- 53.- MacLennan A.H.; Katz M.; The Morphologic characteristics of cervical ripening induced by the hormones relaxin and PGF₂α in a rabbit model. Am. J. of Obstetrics and Gynecology. July 1985. Vol. 152. num. 6.
- 54.- MacLeod, J., y Gold, R.Z.: The Male Factor in Fertility and Infertility II. Spermatozoon Counts in 1000 Men of Known Fertility and in 100 Cases of Infertile MARRIAGES, - J. Urol. 66:436, 1951.
- 55.- Masters, W.H., y Johnson, V.E.: Human Sexual Inadequacy, Little, Brown, Boston, 1970.
- 56.- McGilvery, R.W. Bioquímica. 1ra. Ed., Ed. Interamericana.
- 57.- Medina R., Rubio F., Treviño N. y Villalpando J., Prostaglandinas, una nueva etapa en la terapéutica. Syntex, 1985.
- 58.- Moghissi, K.S. y Wallach E.E.: Unexplained infertility. - Fertil Steril. 39: 5-21, 1983.
- 59.- Nakla S. y Skinner K.: Changes in Prostaglandin transfer across human fetal membranes obtained after spontaneous labor. Am. J. of Obstetrics and Gynecology. Dec. - 1986. Vol. 155. num. 6.
- 60.- Nasi A. y Col.: Inhibition of Latation by Prostaglandin E2 Obstetrical and Gynecological Survey.: 35(10)619,1980
- 61.- Niesert S. y Christopherson W.: PGE⁹-Ketoreductasa activity in human decidua vera tissue. Am. J. of obstetrics and Gynecology. December, 1986. Vol. 155, num.6.
- 62.- Novak, Edmund. Tratado de Ginecología. 10ma. Edición. - 1988. Editorial Interamericana.
- 63.- Pickles, V.R. Prostaglandins in the Human endometrium. - Abstracts, 5th. World Cong. Fert. Steril., Stockholm, - June, 1966. Excerpta Medica Foundation, N.Y. 1966. p.70
- 64.- Pimentel, G., Figueroa, J.P., y Mitchell, M.D.: Effect of fetal and maternal intravascular antipyrine infusion on maternal plasma PG concentrations in the pregnant sheep at 104 to 127 day's gestation. AM. J. of Obstetrics and Gynecology. December, 1986. Vol. 155, num.6.

- 65.- Prins, R.P. y Duncan, R.N.: Preinduction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E2 gel. *Am. J of Obstetrics and Gynecology*. Vol. 154, num. 6.
- 66.- Pritchard, McDonald y Gant. *Williams Obstetrics*. 3ra. - Ed. 1986. Editorial Salvat.
- 67.- Poyser L. Norman. *Prostaglandins in Reproduction*. 1ra. Ed. Research Studies Press.
- 68.- Quass, L., Zaharadnik, H.P.: Effects of and adrenergic stimulation on contractility and prostaglandin production on pregnant human myometrial strips. *AM. j. of Obstetrics and Gynecology*. August 1985, Vol. 152. num.7
- 69.- Queenan T., John. *Atención del Embarazo de Alto Riesgo*. Ed. 1987. Edit. El Manual MODerno.
- 70.- Rangarajan, N., Lacroix, G., and Moghissi, K., Induc---tion of labor with prostaglandin F2 α . *Obstet. Gynec.*, 38: 546, 1971.
- 71.- Robert, A. Prostaglandin proposed for ulcer therapy (Medical News). *J.A.M.A.*, 207: 481, 1969.
- 72.- Roth-Brandel, U., and Adam, M. An evaluation of the possible use of prostaglandin E1, E2 y F2 α for induction of labor. *Acta. Obstet. Gynec., scand.*, (suppl. 5) 9-17 1970.
- 73.- Roth-Brandel, U., Bygdeman, M., and Wiquist, N. Comparative study of the influence of prostaglandin E1 oxytocin and ergometrine on the pregnant human uterus. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 49 (Suppl.5):1-7, 1970.
- 74.- Roth-Brandel, U., Bygdeman, M., and Wuiquist, N. Effect of INtravenous administration of prostaglandin E1 y F2 on the contractility of the non-pregnant human uterus - in vivo. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 49 (Suppl.5)19-25, 1970.
- 75.- Russel P. Barden T.,: *Prostaglandins. Endocrine Regulation of Reproductive System*. Yen. S.C.
- 76.- Ryen, S.S.C., Vela P.: *Hormonal Relationship During the Menstrual Cycle*, *J.A.M.A.*, 211: 1515. 1970.
- 77.- Sanberg, F., Ingelman-Sundberg, A., Ryden, G., and Joelsson, I. The absorption of tritium-labelled prostaglandin E1 from the vagina of non-pregnant women. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 47: 22-26. 1968.
- 78.- Swedlorf, R.S.: *Physiology of Male Reproduction*. Campbell's Urology, 49a. Ed., W.B. Saunders Company, p.125, Filadelfia, 1978.