

Prostaglandinas y Dolor

Autor:

Dr. Octavio Amancio Chassin.

Médico Adscrito al Servicio de Farmacología Clínica del Hospital General de México.

Prostaglandinas: Ácido liposoluble con acción sobre el músculo liso del extracto de próstata.

En 1930, Raphael Kurzrok y Charles Lieb observaron que el semen humano podía contraer o relajar tiras de útero *in vitro*. Por su parte, Van Euler, en 1935, denominó prostaglandinas a un ácido liposoluble con acción sobre músculo liso del extracto de próstata. Hacia 1962, se identificaron las dos primeras prostaglandinas: PGE y PGF, las cuales provenían del ácido araquidónico, ácido graso carboxílico insaturado de 20 carbonos con cuatro dobles ligaduras iniciando en la posición omega 6 que produce el ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico. Actualmente se sabe que el ácido araquidónico (fosfolípido de la membrana) es el precursor de varias autacoides que intervienen en diversos procesos fisiológicos del organismo (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos y factor activador plaquetario). Las prostaglandinas se han constituido en una familia de autacoides potentes con gran actividad biológica e importancia clínica en múltiples padecimientos.¹

La biosíntesis de los eicosanoides empieza cuando el tejido es expuesto a un estímulo fisiológico o patológico, con la liberación de fosfolípidos de la membrana celular, a consecuencia de diferentes estímulos: mecánicos, inmunológicos, químicos u hormonales (factores de crecimiento, citocinas, adenosina de fosfato, bradicinina, trombina y colagenasa). El fosfolípido es rápidamente metabolizado a ácido araquidónico por acción de la fosfolipasa A₂ y posteriormente es oxigenado por dos tipos de enzimas: ciclooxigenasa (microsómica) y lipooxigenasa (citoplasmática). La síntesis de prostaglandinas, prostanoïdes y tromboxanos se lleva a cabo mediante la ciclooxigenasa (prostaglandina H sintetasa), misma que produce una prostaglandina intermedia PGH₂.² ➔

Bibliografía

1. Campbell WB, Halushka PV. Autacoides derivados de lípidos. Eicosanoides y factor activador de plaquetas. En Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México DF: McGraw-Hill Inteamericana 1996. Pp.643-660.
2. Funk CD. Prostaglandina Leukotenes: Advances in eicosanoid biology. Science 2001;294(5548):1871-1875.
3. Fogh ML, Ramwell PW. Eicosanoides: Prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y complementos relacionados. En Katzung BG. Farmacología básica y clínica. México D.F. Manual Moderno 2002, pp.3357-372.
4. Nanimys S, Fitz Gerald G. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. J Clin Invest 2001;108(1):25-30.
5. Tilley S, Coffman T, Koller B. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. J Clin Invest 2001;108(1):15-23.
6. Kidd BL, Morris VH, Urban L. Pathophysiology of joint pain. Ann Rheum Dis 1996;55(5):2276-283.
7. Stock JL, Shinjo K, Burkhardt J, Roach M, Toniguchi K, et al. The prostaglandin E2 EP1 receptor mediates pain perception and regulates blood pressure. J Clin Invest 2001;107(3):325-331.
8. Buttar N, Wang K. The "aspirin" of the new millennium. Cyclooxygenase-2 Inhibitors. Mayo Clin Proc 2000;75(10):1027-1038.
9. Omote K, Kawamata T, Nakayama Y, Yamamoto H, et al. Effects of a novel agonist for prostaglandin receptor subtype EP4 on hyperalgesia and inflammation in monoarthritic model. Anesthesiology 2002;97(1):170-176.

Existen dos isoformas de la ciclooxigenasa, la COX 1 y la COX 2. En términos sencillos, la COX 1 es la enzima constitutiva que interviene en la síntesis de tromboxano A_2 en plaqueta y macrófagos, PGI_2 en plaquetas y célula endotelial y PGE_2 en útero, ovario, osteoclastos, riñón y estómago entre otros tejidos. La COX 2 es una enzima inducible originada por el estímulo mecánico e inmunológico (inflamatorio) que promueve la formación de diversos mediadores proinflamatorios, principalmente prostaglandinas-prostanoides (E_2 , D_2 , I_2). La síntesis de PGD, PGE, PGF, PGI y TXA se efectúa a través de isomerasas y sintetasas específicas.

Una vez sintetizadas las prostaglandinas, son liberadas de la célula por difusión facilitada mediante el transportador de prostaglandinas y otros transportadores no caracterizados. Este transportador de PGs es un polipéptido que se encuentra en muy pocas células y cuya expresión está regulada por el estímulo físico y humoral. La PGI no es transportada por la PGT ni biotransformada cuando pasa por el pulmón. Debido a que los eicosanoides tienen una vida media de segundos a pocos minutos, éstos deben ser liberados muy cerca de los sitios de síntesis para producir su efecto fisiológico.²

Se conocen varios receptores en el hombre y en el ratón: cuatro para la PGE (EP_1 - EP_4), dos para PGD (DP_1 y DP_2) y un receptor para PGF_2 alfa, PGI_2 , TXA_2 (FP, IP y TP). Todos los receptores de las prostaglandinas actúan a través del receptor de membrana acoplado a la proteína G (Tabla 1). La generación de dolor por prostaglandinas se debe a la activación de los receptores IP y EP_2 que estimulan a la proteína Gs, promueven la producción de AMPc como segundo mensajero y provocan la disminución del umbral en terminaciones nociceptivas periféricas a estímulos físicos, químicos y hormonales. Las PGE_2 (EP_1) y PGI_2 (IP) operan sobre las neuronas sensoriales periféricas, columna vertebral y

cerebro para provocar hiperalgesia. Durante el proceso inflamatorio, la liberación de prostaglandinas depende del sitio de la inflamación y del tipo de estímulo que lo origine (mecánico, químico o inmunológico). Asimismo, las prostaglandinas incrementan la sensibilidad al estímulo doloroso e intervienen en la alodinia (una respuesta dolorosa a un estímulo generalmente no doloroso). Otras prostaglandinas (PGD_2 y PGF_2) también participan en la producción de dolor a nivel periférico y central.^{3,4}

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales establecen que durante los procesos inflamatorios aumenta la concentración de prostaglandinas y de COX 2. La ciclooxigenasa 2 es una enzima que normalmente no se encuentra en los monocitos, macrófagos, fibroblastos, condrocitos y células endoteliales; sin embargo, cuando existe una estimulación con citocinas inflamatorias, factores de crecimiento o endotoxinas se eleva la concentración de COX 2 de 10 a 80 veces. La inyección intramuscular de PGE_2 sensibiliza y activa más de 50 por ciento de la fibra mielinizada A delta (grupo III) y no mielinizada C (grupo IV) de rodilla de gato, con pocos efectos en la rodilla de rata. En cambio, la PGI_2 tiene una mejor actividad sobre la articulación de la rata. La capacidad de las prostaglandinas para sensibilizar a los receptores del dolor a estímulos mecánicos y químicos es consecuencia de una reducción del umbral de los nociceptores polimodales de las fibras nerviosas C. Se sabe que las dos ciclooxigenasas están presentes en la inflamación de las articulaciones.³

La vasodilatación, incremento de la permeabilidad y el dolor son tres efectos clásicos de la inflamación aguda que reflejan los efectos de la COX 2 y la actividad de las prostaglandinas y leucotrienos, además de actuar de manera sinérgica con histamina y bradicininas. Los mastocitos generan en mayor cantidad PGD_2 , la cual se asocia a reacciones alérgicas y asma, mientras que los macrófagos son responsables

Tabla 1. Receptores de Prostaglandinas y Tromboxanos, su Mecanismo de Acción y su Principal Efecto Fisiológico

Receptor	Proteína G Subunidad alfa	Efector	Efecto
RELAJANTE			
IP	Gs	Aumenta AMPc	Vasodilatación Inhibe agregación plaquetaria Flujo sanguíneo renal
DP1	Gs	Aumenta AMPc	Dolor Alergia
EP2	Gs	Aumenta AMPc	Asma Dolor Flujo sanguíneo renal
EP4	Gs	Aumenta AMPc	Maduración del óvulo y fertilización Resorción ósea
CONTRÁCTIL			
EP1	Gq	Estimula FLC-DAG-Calcio intracelular.	Dolor
FP	Gq	Estimula FLC-DAG-Calcio intracelular.	Contracción uterina
TP Beta TP Alfa	Gq	Estimula FLC-DAG-Calcio intracelular.	Vasoconstricción Agregación plaquetaria
INHIBIDOR			
EP3	Gi	Disminuye AMPc Aumenta corriente K ⁺	Fiebre
QUIMIO ATRACCIÓN			
DP2			Quimiotactismo

de la producción de PGE₂ y TXA₂. Los mastocitos y macrófagos son células que normalmente intervienen en los procesos inflamatorios de algunas enfermedades.

Aún no se ha establecido el papel de la COX 1 en la producción de PGs que participan en la fisiopatología del dolor. Diversos estudios señalan que la COX 1 está implicada al inicio de la respuesta inflamatoria; los mastocitos producen PGD, dependiente de COX 1, en los primeros 30 minutos posteriores al estímulo. Por otro lado, se sabe que esta enzima se encuentra aumentada en algunos procesos

inflamatorios (enfermedad alérgica de vías aéreas, colitis) sin tener datos concluyentes. No obstante, el hecho de que el ácido acetilsalicílico y los AINE's inhiban ambas enzimas para conseguir su efecto farmacológico, indica que la COX 1 puede contribuir en algunos tejidos a la aparición del dolor.⁴

Generalmente la alodinia se observa en forma de dolor neuropático que se presenta en la médula espinal como una sensibilización de las neuronas en inflamación periférica. Estudios con interleucina-1 citocina, muestran que ésta origina daño periféri-

co y no atraviesa la barrera hematoencefálica, induce la COX 2 y mPGEs en las células que cubren la barrera. La formación de PGE entra al cerebro y líquido cefalorraquídeo, induce la activación de receptores en las neuronas e incrementa la excitabilidad neuronal, transformando así un estímulo no doloroso en doloroso, es decir, convierte un daño periférico en una respuesta dolorosa central sin la transmisión del impulso nervioso.^{4,5}

Por otro lado, un hecho que permite establecer el papel de las prostaglandinas en la fisiopatología del dolor es el empleo de medicamentos que inhiben la síntesis de estos autacoides, con la consecuente disminución o ausencia en la percepción del dolor. Los inhibidores inespecíficos de la ciclooxigenasa y los inhibidores específicos de COX 2 pueden controlar el proceso inflamatorio.² El efecto antinociceptivo de los AINE's, y recientemente de los coxibs, está perfectamente demostrado en la práctica clínica, la mayoría de ellos son eficaces en los procesos inflamatorios donde se ha sensibilizado a los receptores del dolor a estímulos mecánicos y químicos que generalmente son indoloros. Además, su acción analgésica y antiinflamatoria resuelve con mejor eficacia el dolor postoperatorio.

Otro dato que comprueba la importancia de las prostaglandinas en la producción del dolor es el uso de corticoesteroides en procesos inflamatorios, ya que estos medicamentos inhiben a la fosfolipasa A₂, enzima responsable de la conversión del fosfolípido de la

membrana en ácido araquidónico, metabolito esencial en la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano.

Finalmente, se debe señalar que las prostaglandinas no son los únicos mediadores que participan en la producción de dolor y en la inflamación, otras sustancias contribuyen al efecto doloroso y, al asociarse con las prostaglandinas, incrementan la intensidad o duración del dolor. Por ejemplo, las citocinas colaboran como mediadores de la inflamación en la fisiopatología de la artritis, pues estimulan a los condrocitos, osteoclastos, osteoblastos, fibroblastos y sinoviocitos, mismos que ocasionan un crecimiento excesivo de la membrana sinovial, proliferación de fibroblastos, producción excesiva de enzimas que degradan tejido conectivo por sinoviocitos, fibroblastos y condrocitos, sobreproducción de prostaglandinas por fibroblastos y excesiva reabsorción de calcio por las células del hueso. La producción de prostaglandinas por los fibroblastos favorece la respuesta inflamatoria y aumenta el estímulo doloroso.⁹

El estudio de los mecanismos que intervienen en la fisiopatología del dolor, el desarrollo de modelos animales (cepas de animales con deficiencia de receptores específicos) que evalúen la producción del dolor y la elaboración de medicamentos dirigidos a los receptores, hará posible que algún día se controle uno de los síntomas que ha acompañado al hombre desde su nacimiento, el dolor. **DOLOR**

PRÓXIMO NÚMERO

ENTREVISTA : La Algología: Desarrollo y Perspectivas en la República Mexicana

ORTOPEDIA : Síndrome Facetario

ANESTESIA : Infusiones de Anestésicos Locales para el Tratamiento del Dolor Crónico

BIOESTADÍSTICA : Riesgos Profesionales del Personal de Quirófano

MEDICINA ALTERNATIVA : Homeopatía y Dolor