

EICOSANOIDES

DR. MAURICIO GUIVERNAU

Sustancias de naturaleza lipídica que actúan como mediadores “*locales*” y moduladores de diversos mecanismos biológicos tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

Se sintetizan a partir de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) esenciales que se ingieren en la dieta.

AGPI :

- a) Acido gamalinolénico : precursor de eicosanoides de serie 1
- b) Acido araquidónico : precursor de eicosanoides de serie 2
- c) A. eicosapentaenoico : precursor de eicosanoides de serie 3.

SISTEMAS ENZIMATICOS

Ciclooxigenasas responsables de síntesis de prostaglandinas, tromboxanos (TXA2) y prostaciclina (PGI2).

Lipoxigenasas que producen los leucotrienos (LT)

COX-1

Constitutiva
Fisiológica
PG Citoprotectoras
Estómago
Riñon
Plaquetas

COX-2

Inducible
Patológica
PG en inflamación
Macrófagos
Fibroblastos
Sinoviales

EFFECTO CITOPROTECTOR DE LA MUCOSA DIGESTIVA

Prostaciclina y PGE2 inhiben la producción de ácido clorhídrico y pepsina en el estómago.

Prostaciclina y PGE2 aumentan la producción de bicarbonato endógeno (alcalino) y de mucus lubricante.

Prostaciclina y PGE2 aumentan el flujo sanguíneo local de la mucosa.

Prostaciclina y PGE2 juegan un rol fisiológico en la mantención de la integridad del epitelio digestivo.

SISTEMA RESPIRATORIO

La enfermedad respiratoria se expresa por constricción de los bronquios y edema de la mucosa respiratoria.

Prostaglandina F2 α y tromboxano A2 contraen el músculo liso bronquial (broncoconstricción) y aumentan la secreción bronquial.

Prostaglandina E2 relaja el músculo liso bronquial (broncodilatación) y disminuye la secreción bronquial.

Los leucotrienos producen broncoconstricción y aumento de la secreción bronquial.

SISTEMA REPRODUCTOR

Las PG participan en :

Alteraciones hormonales del ciclo ovárico : ovulación y menstruación.

Cambios fisiológicos durante el embarazo : maduración del cuello uterino.

Trabajo de parto : Iniciación y mantención del trabajo de parto.

Etiopatogenia de procesos patológicos : dismenorrea, síndrome pre-menstrual, pre-eclampsia.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las prostaglandinas controlan la microcirculación a nivel del cerebro.

Modulan la acción de diversos neurotransmisores centrales.

Regulan la temperatura corporal a nivel del centro térmico en el hipotálamo (PGE2).

SISTEMA RENAL

Las prostaglandinas son potentes vasodilatadores a nivel del riñon (médula renal).

Aumentan el flujo sanguíneo renal.

Producen diuresis y natriuresis y excreción de K.

Modulan sistema renina-angiotensina-aldosterona

Bloqueo de la síntesis de prostaglandinas (AINE) produce reacciones adversas a nivel renal.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

HIPERTENSION ARTERIAL

Las prostaglandinas en conjunto con el sistema calicreína-cinina representan los mecanismos antihipertensivos fisiológicos que se oponen a la acción presora de los sistemas adrenérgico-angiotensina-aldosterona.

En consecuencia, el bloqueo de su síntesis (AINE) reduce el efecto hipotensor de algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial.

ENFERMEDAD VASCULAR

El tromboxano A2 sintetizado por las plaquetas es un eicosanoide que produce una intensa vasoconstricción y agregación plaquetaria. Es un agente de alto riesgo cardiovascular.

La prostaciclina sintetizada por el endotelio vascular es un eicosanoide que produce una intensa vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria. Además, potencia el efecto de otros antiagregantes como el óxido nítrico. Es un agente protector cardiovascular.

USOS CLINICOS

Inducción de trabajo de parto : Misoprostol vaginal u oral, análogo de PGE1, (Misotrol®)

Aborto terapeutico : Misoprostol

PGF2 α se utiliza en el tratamiento de la hemorragia postparto (inercia uterina)

Úlcera digestiva : Citoprotección de mucosa gástrica (misoprostol)

Alprostadil - PGE1 se emplea para mantener permeabilidad del ductus arterioso en niños antes de cirugía de cardiopatías congénitas.

Epoprostenol - PGI2 se emplea en pacientes sometidos a diálisis, en sistemas de circulación extracorpórea (alternativa de heparina) y en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

ACCIONES DE LEUCOTRIENOS

Aumento de permeabilidad vascular (LTB4).

Potente quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y monocitos (LTB4).

LTC4 y LTD4 producen broncoconstricción.

LTC4, LTD4 y LTE4 = Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (S.R.L.)

INHIBIDORES DE LEUCOTRIENOS

Zileuton : Bloquea lipoxigenasa → reduce síntesis de los leucotrienos.

Montelukast : antagonista de los receptores donde actúan los leucotrienos

Ambos medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento del asma bronquial.