

FARMACOLOGIA DE LOS EICOSANOIDES:

CAPÍTULO 6:

PROSTAGLANDINAS Y PRODUCTOS RELACIONADOS

Valsecia –Malgor

INTRODUCCION: hace aproximadamente 60 años (en la década del 30), dos ginecólogos norteamericanos Kurzrok y Lieb observaron que tiras de útero humano se contraían cuando eran expuestas al semen humano. Unos años después fue descripta independientemente por Goldblat y Von Euler, una sustancia con actividad estimuladora del músculo liso (tiras aisladas de útero) y vasodilatadora en glándulas genitales accesorias y semen, quienes la denominaron: **PROSTAGLANDINAS**. (PGs), debido a que el extracto inicial provenía de la próstata.

Varios años después (1964) Bergstrom y Sjoval aislaron la PGE2 a partir del ácido araquidónico usando homogenados de vesícula seminal de carnero.

Hasta no hace muchos años se pensaba que las PGE2 y la PGF2 α eran las más importantes y se fabricaron miles de análogos con la esperanza de hallar algún valor terapéutico, pero no hubo selectividad de acción.

Desde 1972, varios descubrimientos (Moncada, Piper, Vane), causaron un cambio radical que alejó el interés por la PGE y la PGF. Primero se identificaron 2 endoperoxidos cíclicos inestables, la PGG2 y la PGH2 (1973) y luego fue descubierto el tromboxano A2 (1975) y la prostaciclina o PGI2 (1976).

Estos hallazgos de PGs o productos del ácido araquidónico a través de la activación de la enzima **ciclooxigenasa** junto con la elucidación de vías enzimáticas diferentes para el ácido araquidónico, como la vía **lipoxigenasa**, que lo transforman en leucotrienes, lipoxinas o lipoxenos permiten comprender que las prostaglandinas son solo una fracción de los productos fisiológica-

mente activos, derivados de ácidos grasos como el ácido araquidónico.

Las prostaglandinas y leucotrienes forman parte de los llamados **autacoides u hormonas locales** porque se sintetizan y liberan localmente, actúan a corta distancia, tienen una vida media muy corta, no se almacenan, siempre se sintetizan de "novo", y al pasar por el hígado, pulmón o riñón, son degradadas rápidamente.

Otros nombres que han recibido son: **eicosanoides**, por ser derivados de ácidos grasos de 20 carbonos. También se llaman **prostanoides**.

BIOSINTESIS

Las PGs y compuestos relacionados son derivados de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos que contienen 3, 4 o 5 uniones dobles en la cadena lateral, esto designa el número de la serie (1, 2 o 3 por ejemplo).

De acuerdo a la cantidad de dobles ligaduras se originan las prostaglandinas de las diferentes series:

Las prostaglandinas de la **serie 1 o PG1** derivan del ácido 8,11,14 EICOSATRIENOICO (ácido bishomo-gamma-linoleico), tienen tres uniones dobles.

Las prostaglandinas de la **serie 2 o PG2** derivan del ácido 5,8,11,14 eicosatetraenoico o ácido araquidónico (4 uniones dobles).

Las prostaglandinas de la **serie 3 o PG3** derivan del 5, 8, 11, 14, 17 eicosapentaenoico.

En el ser humano, el ácido araquidónico es el precursor más abundante, por lo tanto predomina la serie 2. Las series 1 y 3 son

importantes en animales marítimos, también son abundantes en esquimales, por el tipo de alimentación.

En el hombre, el ácido araquidónico proviene del ácido linoleico de la dieta o se ingiere como constituyente de la carne, se esterifica como un componente de los fosfolípidos de las membranas o se halla en las uniones ésteres de otros lípidos complejos. Para ser liberado debe estar no esterificado y para ello debe sufrir escisión hidrolítica.

El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos de la membrana por la acción de **fosfolipasas** que son enzimas lisosomales: la Fosfolipasa A2 y/o la Fosfolipasa C. Si interviene la **fosfolipasa A2**, que es calcio dependiente, aumenta el calcio intracelular se activa la calmodulina, pudiendo convertirse el ácido araquidónico en distintos eicosanoides como las prostaglandinas, leucotrienes, lipoxinas o lipoxenos, o puede ser reacilado por lisofosfatídico acetiltransferasa que lo reincorpora en los fosfolípidos. La importancia de estos procesos depende de cada tejido, por ejemplo los macrófagos reactivan 15 veces más en lugar de formar PGs o LTs.

La ciclooxigenasa o prostaglandín sintetasa y la lipoxigenasa son enzimas microsomales que catalizan la inserción de O₂ en varias posiciones en el ácido araquidónico libre. Si el ácido araquidónico es sustrato de la **ciclooxigenasa** se produce la cascada de prostaglandinas. Esta enzima se considera el paso limitante de la mayor biosíntesis de prostaglandinas que se produce en respuesta a estímulos físicos, químicos, hormonales y neurohormonales. Sin embargo se han descubierto dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa: La ciclooxigenasa 1 (COX1) y la ciclooxigenasa 2 (COX2). La COX1 es una enzima **constitutiva** y está presente en la mayoría de las células del organismo en cambio la COX2 no está normalmente presente, es una enzima **inducida** por citokinas, factores de crecimiento, factores séricos. Se postula que la **COX 1** es la enzima "constitutiva", sería la responsable de las funciones basales dependientes de prostanoïdes y la **COX2** es la enzima "inducida", se induciría en procesos inflamatorios y puede ser inhibida por glucocorticoides como la dexametasona y por inhibidores selectivos como meloxicam. Aunque se

piensa que la COX2 estaría en el cerebro como enzima constitutiva.

Si sobre el ácido araquidónico actúa la enzima **5-lipoxigenasa** se forman los **leucotrienes**, potentes quimiotácticos y proinflamatorios y son los componentes de la sustancia de reacción lenta en la anafilaxia o SRS-A. Si sobre el ácido araquidónico interviene la **15-lipoxigenasa** y luego secuencialmente la **5-lipoxigenasa** se formarán las **lipoxinas A y B**, que también son sustancias proinflamatorias, capaces de aumentar la liberación de anión superóxido y producir degranulación de neutrófilos con liberación de enzimas lisosomales.

Si sobre el ácido **eicosapentaenoico** actúa la enzima **15-lipoxigenasa** y luego la **5-lipoxigenasa** se producen los lipoxenos A y B, sustancias que producen efecto antiagregante y desagregador de neutrófilos.

Si sobre el ácido araquidónico actúa una epoxidasa como el **citocromo P450** que es una oxidasa de función mixta, se origina ácido eicosatrienoico que dará origen a los **lipoxinoides**, se sabe poco de su función, aunque parecen regular la liberación de algunas hormonas como la somatostatina.

El ácido araquidónico puede ser sustrato de otra enzima fosfolipasa, la **fosfolipasa C** que generalmente toma el ácido araquidónico ligado al fosfatidilinositol. Por una serie de reacciones enzimáticas se produce IP3 y DAG (inositol trifosfato y diacilglicerol) que con la intervención de una proteína G reguladora de nucleótidos de guanina movilizan calcio del retículo endoplásmico (IP3) y de canales iónicos (DAG).

También se halló en tejido cerebral de mamíferos la enzima **fosfolipasa D**, la cual hidroliza los fosfolípidos y produce ácido fosfatídico, que es un intermediario para la liberación de araquidonato. Esta enzima es importante en vegetales superiores, aún no se conoce bien su función en mamíferos.

SISTEMA DE LA ENZIMA CICLOXIGENASA (COX1 Y COX2)

Se han descubierto dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa: La ciclooxigenasa 1 (COX1) y la ciclooxigenasa 2 (COX2), también se está investigando la existencia de una

probable isoforma COX3. La COX1 sería la enzima **constitutiva** y está presente en la mayoría de las células del organismo en cambio la COX2 no estaría normalmente presente, es una enzima **inducida** por citokinas, factores de crecimiento, factores séricos. Aunque algunos autores postulan que la COX2 sería una enzima constitutiva en cerebro. Se piensa que la COX 1 es la responsable de las funciones basales dependientes de prostanoïdes y la COX2 se induce en procesos inflamatorios y es inhibida por glucocorticoides como la dexametasona y un inhibidor selectivo el meloxicam. Es decir que los corticoides pueden inducir la síntesis de lipocortina que es una inhibidora de la fosfolipasa A2, por lo que inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos., aunque también fue observado que en los procesos inflamatorios, los corticoides también pueden inhibir la COX2.

La enzima cicloxigenasa 1, es una enzima **constitutiva**, está presente en todas las células, con excepción del eritrocito. A través de la enzima cicloxigenasa 1 los ácidos grasos precursores se oxigenan y ciclizan, formando los endoperóxidos cíclicos llamados PGG2 y PGH2. La enzima que convierte al araquidonato en PGG2 requiere hem como cofactor, y la que convierte a la PGG2 en PGH2 requiere triptofano. Estos endoperóxidos cíclicos son muy inestables químicamente y tienen una vida media de 5 minutos a 37°C y pH de 7,5. Se isomerizan y enzimáticamente o espontáneamente son capaces de formar las distintas PGs como la PGE2, PGF2α, PGD2. Las PGA2, B2 y C2 no son endógenas, se forman a partir de la PGE2 durante la extracción; si la PGE se trata con ácido se forma la PGA2, si se extrae con bases se forma la PGB2, la PGC2 es un isómero de la PGB.

La PGF2α se puede transformar en PGE2 por medio de una reductasa sobre todo a nivel renal (se interconvierten para modular la hemodinamia renal).

Los endoperóxidos por medio de enzimas específicas son capaces de formar otras prostaglandinas que son muy activas biológicamente. Si actúa la **prostaciclinsintetasa** se forma la prostaciclina o PGI2 que predomina a nivel vascular, es vasodilatadora y antiagregante plaquetaria. Si actúa la **tromboxano sintetasa** el endoperóxido se transforma en tromboxano A2, que predomi-

na a nivel de plaquetas, es agregante plaquetario y vasoconstrictor. El TXA2 tiene una vida media de 30 segundos a 37 grados y pH 7.5 y se transforma no-enzimáticamente en TXB2 el cual es un metabolito con muy poca actividad, pero es estable y puede medirse su concentración en suero.

La PGI2 es inestable, su vida media es de 3 minutos y se hidroliza no enzimáticamente dando la 6-ceto-prostaglandina F1α, que es estable.

La presencia de las isomerasas varía de un tejido a otro, pulmón y bazo son capaces de formar toda la gama de prostaglandinas, en cambio otros tejidos no; por ejemplo las plaquetas sintetizan TXA2 que es agregante plaquetario intravascular, contrae músculo liso de arterias y bronquios. La célula endotelial sintetiza PGI2 que es antiagregante, vasodilatadora, citoprotectora gástrica y duodenal y en aparato yuxtaglomerular libera renina.

Los mastocitos liberan PGD2 sobre todo en procesos alérgicos y otros estímulos. Produce broncoconstricción, dolor, vasodilatación y tiene un leve efecto antiagregante.

Muchos órganos como riñón, útero, intestino, etc. sintetizan PGE2 que produce vasodilatación, natriuresis, diuresis, y antagoniza los efectos presores de angiotensina II y noradrenalina.

La F2α es principalmente vasoconstrictora y es producida por la mayoría de los órganos al igual que la E2.

Durante los procesos inflamatorios se produce un aumento de síntesis de receptores de PGs y se **induce** también la síntesis de cicloxigenasa 2. La activación de COX2 que cataliza la formación de PGs es un paso muy importante en los procesos inflamatorios. Existen 2 genes que codifican la enzima cicloxigenasa. La **CICLOXIGENASA-1** (COX-1), es producida en condiciones normales, de reposo; mientras que la **CICLOXIGENASA-2** (COX-2) es inducida en células endoteliales y fibroblastos de líquido sinovial reumatoide, por agentes inflamatorios como la interleukina-1 (IL-1). Los datos obtenidos sugieren que la COX-2 es la isoforma asociada con la inflamación ya que se hallaron niveles aumentados de COX-2 en artritis inducida experimentalmente, así como en

condiciones artríticas en humanos (TIPS, aug. 1993, pag.287-290)

Se sabe en la actualidad que la COX1 está presente en las plaquetas y es fundamental para la síntesis de de tromboxano A2, la inhibición de la enzima produce un efecto antiagregante.

La activación de COX1 lleva a la liberación de PGI2 (prostaciclina), si ocurre en endotelio el efecto es antitrombogénico y cuando se libera por la mucosa gástrica es citoprotectiva. La citoprotección se extiende tanto para irritantes gástricos exógenos como para endógenos como por ejemplo el jugo gástrico. La inhibición de la producción de prostaglandinas citoprotectoras gástricas por las drogas tipo aspirina es la causa más frecuente de ulceración gástrica y hemorragia digestiva. En los riñones las prostaglandinas se sintetizan principalmente en la corteza, médula y asa ascendente de Henle. Las prostaglandinas influyen varias funciones incluso el flujo sanguíneo renal total, la distribución del flujo sanguíneo renal, la reabsorción de sodio y agua y la liberación de renina. Estas funciones con la posible excepción de la liberación de renina dependen de la COX1. Es por ello que las drogas tipo aspirina, pueden producir reducción de la tasa de filtración glomerular y en la excreción de sodio y agua, pudiendo llevar a problemas clínicos relevantes, como insuficiencia renal aguda, incremento de la presión arterial o pérdida del control farmacológico por retención de sodio. La COX2 se halló en escasa cantidad en pulmón humano normal y en membranas fetales, también se piensa que sería constitutiva en cerebro en el funcionamiento neuronal, en la homeostasis renal, de vesículas seminales y en útero. Cuando existen estímulos, la expresión y actividad de COX1 puede aumentar 23 veces, mientras que la COX2 puede incrementar más de 20 veces durante la reacción inflamatoria. Las endotoxinas inducen poderosamente la COX2 en monocitos y macrófagos. El líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea y osteoartritis posee COX2 en las células mononucleares, endoteliales y en las células subsinoviales fibroblastos-like. Esto daría una clara demostración que la mayor parte de las prostaglandinas sintetizadas en las reacciones inflamatorias de la osteoartritis y la artritis reumatoidea son debidas a inducción de COX2. (TIPS, A

classification of NSAIDs, J C Frolich, Vol 18, 30-38 Jan. 1997).

Las enzimas COX 1 y 2 son inhibidas por drogas como la aspirina, siendo éste el mecanismo más importante de las acciones analgésicas, antipiréticas y también antiinflamatorias de las drogas AINEs (antiinflamatorios no esteroideos). En la actualidad se vienen estudiando agentes con acción inhibitoria más selectiva sobre la COX2, como el meloxicam, nabumetona, etodolac y nimesulida, podrían evitar la producción de los efectos indeseables que se producen cuando se inhibe la enzima constitutiva COX1.

Fue observado en distintos experimentos un incremento de COX2 durante la ovulación y en el parto. También hay una sobreexpresión de COX2, pero no COX1 en el cáncer de piel en el ratón y en el cáncer colorectal en el ser humano.

SISTEMA DE LA ENZIMA LIPOXIGENASA

Las lipoxigenasas son una familia de enzimas que catalizan hidroxiperoxidaciones de ácidos grasos y otras moléculas emparentadas. Estas lipoxigenasas, en presencia de O₂ producen un reordenamiento de dobles ligaduras del ácido araquidónico (atrapan átomos lábiles de H) y lo transforma en hidroperóxido y enzimáticamente o en forma espontánea se forman hidroxiácidos. Las enzimas 5 y 12 lipoxigenasa están ampliamente distribuidas en tejidos de mamíferos y células de la sangre. Actividad significativa de 15 lipoxigenasa solo se observó en eosinófilos.

Vía 5lipoxigenasa : Una vez liberado el ácido araquidónico de las membranas celulares, la enzima 5lipoxigenasa oxigena y cicliza al ácido araquidónico a una sustancia intermedia llamada 5-hidroxi-peroxi-eicosatetraenoico (5-HPETE), es un hidroxiácido inestable, que rápidamente se transforma en 5-hidroxi-eicosatetraenoico (5-HETE) o leucotriene A4 (LTA4), que es muy inestable y enzimáticamente o no, va a dar origen al **LTB4** o puede conjugarse con glutatión y formar **LTC4** y sus productos **LTD4**, **LTE4** y **LTF4**.

Los leucotrienes en general, son importantes mediadores de los estados alérgicos e

inflamatorios. Se llaman leucotrienos porque su mayor síntesis ocurre en leucocitos y fue donde se descubrieron.

El LTB₄ es un potente mediador de la inflamación por sus acciones quimiotácticas. Produce migración de neutrófilos y actúa sinérgicamente con vasodilatadores y productos de exudación. Puede producir inflamación, es un potente activador de leucocitos.

En algunas patologías se detectaron niveles aumentados de LTB₄, como por ejemplo en colitis ulcerosa, en líquido sinovial en pacientes con osteoartritis o artritis reumatoidea. También se observó un incremento de LTB₄ en la psoriasis donde produce un aumento de leucocitos de piel y acumula neutrófilos.

Como vimos, el **LTA₄** también da origen a los péptidoleucotrienos o **LTC₄, LTD₄, LTE₄ y LTF₄**, en este orden pierden potencia. La mezcla de estos leucotrienos es la sustancia de reacción lenta en la anafilaxia (SRS-A). Los más potentes son el LTC₄ y el LTD₄.

Producen broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular. Estos leucotrienos poseen actividad espasmogénica sobre músculos lisos y son 100 veces más potentes que la histamina o la metacolina como broncoconstrictores. Es por ello que la broncoconstricción responde muy pobremente a los agentes antihistamínicos, bloqueantes H₁, debido a que la histamina solo iniciaría el proceso, mientras que los leucotrienos lo mantienen. El tejido pulmonar humano y los mastocitos sintetizan leucotrienos. En rinitis alérgica y en ataques de asma, se observó que aumenta la liberación de LTC₄, D₄, E₄. (TIPS, aug.1992)

Otros productos de lipoxigenasa: Lipoxinas, lipoxenos, lipoxinoides y hepoxilinas: Existen 3 vías principales en la metabolización de ácidos grasos por lipoxigenasas: la de la 5-lipoxigenasa, la de la 15 lipoxigenasa y la de la 12-lipoxigenasa. Los productos formados por lipoxigenación son importantes en reacciones de hipersensibilidad inmediata y en la inflamación.

Si sobre el ácido araquidónico (o eicosatetraenoico) actúa la **15-lipoxigenasa** y luego secuencialmente la **5-lipoxigenasa**, se

producen la **lipoxina A** y la **lipoxina B** (LXA y LXB). Estos agentes son importantes mediadores de la inflamación, aumentan la liberación de anión superóxido (O₂⁻) en neutrófilos (que es un tóxico celular) y producen degranulación de estas células con liberación de enzimas lisosomales como elastasa, lo cual produce agregación leucocitaria, importante en los procesos inflamatorios.

Si sobre el ácido eicosapentaenoico actúa la enzima **15-lipoxigenasa** y luego secuencialmente la **5-lipoxigenasa** se producen los **lipoxenos**: lipoxeno A y lipoxeno B, (LPA y LPB). Estos también son proinflamatorios y tienen potente actividad antiagregante de neutrófilos.

Si en cambio el ácido araquidónico es sustrato de **epoxidasas u oxidasas de función mixta** como el **citocromo P450**, se formará ácido eicosatrienoico que dará origen a los **lipoxinoides** (epoxi-eicosatrienoicos), se sabe poco de su función. Existen evidencias de que regularían la liberación de algunas hormonas como por ejemplo la somatostatina, en forma asociada a movilización de Ca⁺⁺ intracelular. En estudios recientes fue demostrado que la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) actúa sobre células del lóbulo anterior de la hipófisis generando segundos mensajeros (iones Ca⁺⁺ y nucleótidos cíclicos) para la liberación de hormona luteinizante (LH) con la participación de fosfolípidos de membrana. Los productos de araquidonato son derivados del eicosatrienoico generados por monooxigenación a expensas del citocromo P450. Estos **lipoxinoides** no solo aumentan la producción basal de LH desde hipófisis anterior, sino que también aumentan la acción estimulante de LHRH sobre la secreción de LH de la hipófisis. Estos compuestos son investigados en la actualidad por su actividad biológica sobre músculo liso y sobre el transporte epitelial.

También el ácido araquidónico puede ser sustrato de la **12-lipoxigenasa** y se forma el 12-HPETE (12-hidroxi-peroxi-eicosatetraenoico), que dará origen a la **hepoxilina A₃** (HxA₃) y a la **hepoxilina B₃** (HxB₃), estos productos están emparentados con leucotrienos, sus funciones fueron estudiadas en plaquetas y en leucocitos, pero aún no son claras.

Resumen de las acciones de LTs: Como vimos, los productos de la vía 5-lipoxigenasa como los leucotrienes, son importantes en los procesos inflamatorios como el asma y en otras reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Se detectaron niveles aumentados de leucotrienes en alergia y en algunas enfermedades inflamatorias. El tejido pulmonar humano y los mastocitos sintetizan leucotrienes. Se vio que en ataques de asma aumenta la liberación de leucotrienes C4, D4 y E4. En la artritis reumatoidea el LTB4 está en alta concentración en el líquido sinovial, si se compara con individuos sanos. El LTB4 aumenta su concentración en la colitis ulcerosa. En la psoriasis el LTB4 activa los leucocitos de la piel y acumula neutrófilos.

Existen muchas evidencias que los leucotrienes son mediadores del asma. Se han identificado sus productos en orina de pacientes con asma producido por alérgeno (LTE4) y en lavados broncoalveolares (LTC4 y LTD4). También se detectó LTC4 en secreciones nasales de pacientes hipersensibles a aspirina. Estos resultados indican que estos mediadores se liberan in vivo.

También se detectaron LTC4, D4 y E4 en pacientes con reacciones anafilactoides agudas a indometacina. Esto demuestra que los leucotrienes son liberados en varias condiciones alérgicas o pseudoalérgicas.

Agentes inhibidores de la síntesis de LTs: Los corticoides son capaces de inhibir la fosfolipasa A2 a través de la enzima macrocortina o lipocortina y de este modo en forma indirecta inhiben la síntesis de PGs y LTs, lo que en parte explica sus potentes acciones antiinflamatorias, además de la inhibición de COX2. En terapéutica clínica se están ensayando inhibidores de la enzima 5-lipoxigenasa, a como el **Zileuton**. Los inhibidores de 5-lipoxigenasa podrían tener un potencial terapéutico en enfermedades como el asma, rinitis alérgica, psoriasis, artritis reumatoidea y colitis ulcerosa.

El **Zileuton**, es bien tolerado por vía oral y produce inhibición dosis-dependiente de la 5-lipoxigenasa y por lo tanto de la síntesis de LTB4 (800 mg inhiben la síntesis de LTB4 por 6 horas). En artritis y colitis ulcerosa se utilizan 800 mg de zileuton 2 veces al día para aliviar los síntomas. En el asma se utilizan 600 mg, 4 veces al día.

Otro inhibidor selectivo de 5-lipoxigenasa es el ICID2138, de vida media más prolongada que el zileuton. Una sola dosis diaria de 350 mg inhibe la síntesis de LTB4 por 24 horas. Este agente está en fase I de investigación

clínica para el asma y la artritis reumatoidea.

METABOLISMO DE PROSTANOIDES

Metabolismo de prostaglandinas

El 80-90% de las prostaglandinas al pasar por la circulación pulmonar se metabolizan rápidamente, por medio de omega-hidroxilación, es decir la inserción de un OH en la terminal omega de la molécula. Luego sufren beta-oxidación de la cadena carboxílica. Se generan metabolitos tetranor y dinor, inactivos.

La deshidrogenación en C15 ocurre por la enzima prostaglandin-15-deshidrogenasa, que es muy activa en riñón, pulmón y útero. La 15-deshidrogenación de las prostaglandinas es el mecanismo fisiológico más rápido e importante en la inactivación de las prostaglandinas.

En pulmón, riñón y útero puede ocurrir interconversión de PGE2 en PGF2 α , por acción de la enzima 9-ceto-reductasa.

Los análogos estables de prostaglandinas son más difíciles de metabolizar: como por ejemplo la 16-16 dimetil PGE1 (utilizada para producir aborto o dilatación cervical), o la 15-15 metil PGE1 (misoprostol) o la 16-16 metil PGE2 (antisecretoras y citoprotectoras gástricas, utilizadas en el tratamiento de la úlcera gástrica).

El TXA2 se transforma en una sustancia más estable: el TXB2, en forma rápida no enzimática.

La PGI2 es la única prostaglandina que pasa por la circulación pulmonar sin inactivarse. La PGI2 se metaboliza en vasos sanguíneos, hígado y riñón.

En vasos sanguíneos o riñón la PGI2 por acción de la 15-hidroxi prostaglandin-deshidrogenasa se transforma en un producto inactivo: 6-diceto-PGF1A.

En hígado o vasos sanguíneos la PGI2 por acción de la 9-OH PGDH se transforma en 6-ceto-PGE1 que conserva propiedades antiagregantes. La PGI2 también puede biotransformarse no enzimáticamente por hidrólisis a un producto inactivo: 6-keto-PGF1 α .

Metabolismo de leucotrienes

Ocurre principalmente en pulmón. También los leucotrienes pueden degradarse en hígado, riñón y vasos sanguíneos por omega y beta-oxidación de ácidos grasos, en las cadenas laterales, produciendo metabolitos inactivos que se eliminan por orina, en forma semejante a las prostaglandinas.

MECANISMO DE ACCION. RECEPTORES DE EICOSANOIDES

Los eicosanoides son sustancias de corta vida media, alta potencia local y producen amplia variedad de efectos al unirse a receptores celulares específicos. Estos receptores parecen estar enlazados a proteína G, aunque su especificidad farmacológica no está dada por un efector intracelular particular o segundo mensajero, sino por la cantidad y distribución de receptores sobre distintos tipos celulares.

PGI₂: Su potencia antiagregante plaquetaria depende de su capacidad de estimular la adenilciclase al unirse al receptor IP, esto aumenta el AMPc en las plaquetas y músculo liso vascular, el cual activa proteinkinasa específicas. Esta kinasas fosforilan proteínas internas de la bomba de calcio, antagonizando así la movilización de calcio y disminuyendo la concentración de calcio intracelular.

La **PGD₂** también inhibe la agregación plaquetaria por activar adenilciclase, e interactuar con el receptor DP.

TXA₂: Tiene efecto opuesto a PGI₂, produce potente inducción de agregación plaquetaria. El TXA₂ se une al receptor TP en la superficie de las plaquetas, activando el metabolismo del fosfatidilinositol, llevando a la formación de IP₃, este segundo mensajero causa movilización de calcio intracelular, activación de calmodulinas-Ca⁺⁺. El complejo calmodulina-calcio se une a la miosina-kinasa activándola, para que fosforile a la miosina que se une a la actina, se degrada la plaqueta y se produce la agregación plaquetaria.

También se produce diacilglicerol (DAG) que activa proteinkinasa C, esta enzima promueve fosforilaciones de otras enzimas como por ejemplo las ligadas a canales iónicos, moviliza calcio intracelular y se produce degranulación de plaquetas.

La unión de **PGE₂** a su receptor produce activación de proteína G estimuladora, activa la adenilciclase y se produce aumento de AMPc, que estimula proteinkinasa productoras de fosforilaciones y de respuestas biológicas.

El LTB₄ causa activación, degranulación y generación de anión superóxido de leucocitos polimorfonucleares por activación secundaria de IP₃.

Los efectos contráctiles de los eicosanoides sobre músculo liso podrían ser mediados por la liberación de calcio, mientras sus efectos relajantes pueden ser mediados por la generación de AMPc. Los efectos de los eicosanoides sobre muchos sistemas corporales como por ejemplo el sistema inmune, pueden explicarse en forma similar. Muchos de los efectos contráctiles de los eicosanoides pueden antagonizarse disminuyendo las concentraciones de calcio extracelular o utilizando bloqueantes cálcicos.

Receptores: Los eicosanoides producen sus acciones al unirse a **receptores específicos**, como ocurre con las hormonas y neurotransmisores.

Los receptores celulares específicos de prostanoïdes fueron bien demostrados en: adipocitos, hígado, cuerpo lúteo, útero y arterias. También fueron detectados receptores para TXA₂ en plaquetas.

Para denominarlos se coloca la letra de la prostaglandina que es agonista potente del mismo (ej. E o F_{2α}) y la letra P (de prostanoïde), se los ha dividido en 5 tipos principales:

DP= receptor de PGD₂
FP= receptor de PGF_{2α}
EP= receptor de PGE₂
TP= receptor de TXA₂
IP= receptor de PGI₂

Los receptores EP y TP a su vez están divididos en dos subtipos: EP₁= contracción del músculo liso y EP₂= relajación del músculo liso; TP_γ= contracción del músculo liso y TP_α (agregación plaquetaria).

Por ejemplo el misoprostol (15-15 dimetil PGE₁) es un potente agonista del receptor EP.

El alprostadil es agonista de EP.
El fluprosterol es agonista de FP.

Los receptores para E2 y F2 α son proteicos y necesitan de algunos lípidos para conservar su afinidad.

Los receptores de PGs están acoplados a segundos mensajeros:

Los receptores DP, EP2 e IP están acoplados a proteína Gs y el segundo mensajero es el AMPc. Al ser activados relajan el músculo liso.

Los receptores FP, EP1 y TP α , contraen músculo liso, al ser activados estimulan la fosfolipasa C y los segundos mensajeros producidos son: IP3 -DAG y Ca⁺⁺.

También fueron identificados receptores para leucotrienes: (LTB4, LTC4 y LTD4, LTDE4). Todos parecen activar la fosfolipasa C. El LTB4 posee un receptor de membrana específico en el neutrófilo que al unirse al mismo lo activa y produce quimiotaxis.

Antagonistas de receptores: Aún no se han descubierto antagonistas poderosos de los prostanoideos, pero algunos ya poseen valor práctico in vivo.

El bloqueante del receptor de TXA2: BM-13177, se está experimentando como anti-trombótico.

El **sulotroban** es un antagonista no prostanoide del receptor de TXA2, se administra por vía oral, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangría en personas normales o en pacientes con enfermedad aterosclerótica.

La PGI2 posee actividad **citoprotectora y antifibrinolítica**: el colesterol, los LDL y la nicotina disminuyen la síntesis de PGI2.

En la diabetes, aterosclerosis, eclampsia se hallan disminuídos los niveles de PGI2.

Los LTs C4, D4 y E4 se liberan en mayor cantidad en asma bronquial e hipersensibilidad inmediata.

El LTB4 se libera en mayor cantidad en procesos inflamatorios, artritis, psoriasis y dermatosis.

Los **antagonistas de leucotrienes** por vía oral también se están ensayando, como el **Zafirlukast** (antagonista de **LTD4**). Este agente sería de utilidad para el tratamiento del asma.

Los **inhibidores de 5-lipoxigenasa** serían útiles en el asma, en la anafilaxia y en procesos inflamatorios. El **ZILEUTON** es un inhibidor selectivo de la 5-lipoxigenasa, impidiendo la síntesis de leucotrienes. Se está investigando en el tratamiento de afecciones mediadas por incremento de leucotrienes, como asma, rinitis alérgica, colitis ulcerosa y artritis reumatoidea.

Otros agentes que interactúan con eicosanoides: La **nifedipina**, inhibidor de los canales lentos de calcio, es antagonista de TXA2 porque impide el influjo de calcio para la agregación plaquetaria.

Nifedipina y Verapamilo antagonizan el broncoespasmo del ejercicio que es mediado por leucotrienes porque disminuyen el influjo de calcio, impidiendo la liberación de estos compuestos.

La **vitamina E** es una sustancia antioxidante que reduce la peroxidación lipídica, esta vitamina inhibe la producción de tromboxano y estimula la síntesis de PGI2, debido a que el tocoferol anula los peróxidos lipídicos y aumenta la actividad de prostaciclinsintetasa.

La **cicletanina**, es un agente antihipertensivo nuevo capaz de estimular la producción de PGI2, posee propiedades vasodilatadoras, natriuréticas y antiagregantes.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Cuando las PGs fueron descubiertas se pensaba en su efecto hipotensor, natriurético y diurético (PGE2) y su proyección en la terapéutica de la hipertensión arterial, pero debido a su corta vida media y efectos colaterales no se pudieron utilizar para este fin.

Las PGs y tromboxanos tienen efectos bien conocidos sobre músculo liso y plaquetas. Otros importantes sistemas donde actúan incluyen SNC, terminales nerviosas postganglionares autonómicas, terminales nerviosas sensoriales, órganos endocrinos y tejido adiposo.

1-Músculo liso:

-a) Vascular: El músculo liso vascular arteriolar se relaja por acción de PGE₂ y PGI₂, la vasodilatación es promovida por activación de adenilciclase. El TXA₂ y la PGF₂α actúan produciendo vasoconstricción principalmente en las venas. La PGI₂ es producida en el endotelio. En la microcirculación la PGE₂ también es un importante producto endotelial. El potente vasodilatador EDRF (factor de relajación endotelial u óxido nítrico) es liberado por el endotelio junto con PGI₂ y PGE₂. La acción del EDRF es mediada por guanilciclase en el músculo liso vascular y su efecto no es bloqueado por AINEs. Como vimos, la regulación de la microcirculación no depende exclusivamente de la síntesis de PGs.

-b) Tracto gastrointestinal: El efecto sobre músculo liso GI es variable. Las PGE₂ y F₂α contraen el músculo liso longitudinal. La PGF₂α contrae el músculo liso circular y la E₂ lo relaja. La administración de E₂ y F₂α produce cólicos y calambres.

-c) Vías aéreas: Las PGE₁, E₂ e I₂ relajan el músculo liso respiratorio, el TXA₂ y la PGF₂α lo contraen.

-d) Tracto genitourinario: El músculo liso del tracto genitourinario (especialmente el útero embarazado a término) es contraído por E₂ y F₂α (ver más adelante, acciones sobre la reproducción).

2-Plaquetas:

Como mencionáramos anteriormente, la agregación plaquetaria puede ser muy afectada por los eicosanoides. La PGI₂, liberada por el endotelio vascular es antiagregante plaquetaria y vasodilatadora, mientras que el tromboxano A₂ sintetizado por las plaquetas es un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor. Estas sustancias con acciones biológicamente opuestas representan un mecanismo fisiológico de regulación de la interacción plaqueta-pared vascular y la formación de trombos. La plaqueta además posee una vía agregante independiente del ácido araquidónico en la que interviene el factor activador plaquetario (PAF). El endotelio vascular, por otro lado, desvía la síntesis del ácido araquidónico hacia PGI₂ por poseer las células endoteliales gran concentración

de **prostaciclina-sintetasa**. Las células endoteliales producen, pero en pequeñas cantidades, otras PGs, incluso pueden producir TXA₂ pero en cantidades muy poco significativas.

La plaqueta, una vez activada se adosa al endotelio vascular, formando el trombo blanco o plaquetario. La plaqueta presenta receptores para prostaciclina o PGI₂. Cuando se une PGI₂ a su receptor plaquetario se activa la enzima adenilciclase con producción de AMPc. El AMPc bloquea los dos mecanismos de activación plaquetaria, inhibiendo la movilización de calcio, que es el mediador de la degranulación, tanto para el TXA₂ como para el PAF. Este mecanismo de regulación local **evitaría** que un proceso fisiológico de agregación plaquetaria, que se puso en marcha por daño endotelial, se convierta en un proceso patológico, **la trombosis** con obstrucción endoluminal.

En conclusión podemos decir que:

-a) La inhibición total de TXA₂ produce un ligero defecto en la hemostasia, ya que la vía del ácido araquidónico no es la única responsable de la agregación plaquetaria.

-b) La PGI₂ no es un antiagregante circulante, actúa a nivel local y el principal estímulo para su síntesis es la adhesión plaquetaria.

-c) Es importante inhibir la producción de TXA₂ sin inhibir la producción de PGI₂ en pacientes con riesgo de enfermedades trombóticas y/o tromboembólicas.

3-Organos reproductivos:

-a) Femeninos: Los efectos de las prostaglandinas sobre útero son de gran importancia clínica.

Se ha sugerido que las prostaglandinas del líquido seminal facilitarían la implantación del blastocisto o el transporte del huevo y que la secreción de PGs uterinas causan luteolisis. La PG más importante en los procesos de ovulación, menstruación, luteólisis e inicio del trabajo de parto, es la PGF₂α, aunque también participan la E₂ y la I₂.

La propiedad constrictora de la PGF₂α sobre miometrio y elementos contráctiles (actina-miosina) del folículo maduro, explica las

acciones sobre la ruptura folicular (ovulación) y sobre las contracciones menstruales en el útero no embarazado. En la mitad del ciclo (ovulación) aparece un pico elevado de PGF2 α que coincide con los niveles máximos de LH. Si no hubo fecundación, al final del ciclo, se completa la involución del cuerpo amarillo (luteólisis) con bajos niveles de progesterona y LH y un pico elevado de PGF2 α que inicia la menstruación.

En el útero embarazado los niveles de PGF2 α son insignificantes, hasta las 24 hs que preceden al inicio de trabajo de parto, donde se produce un aumento de oxitocina, siendo estas dos sustancias las responsables del inicio de parto, conjuntamente con una caída de los niveles de progesterona. Sin embargo, la progesterona es la gran moduladora de la respuesta contráctil del músculo liso uterino.

El mecanismo íntimo de la uteroconstricción es por aumento de la concentración de calcio intracelular en el miometrio, con inhibición del secuestro del cation por el retículo sarcoplásmico, independiente de la acción del AMPc. La progesterona a su vez regularía la entrada de calcio o estabilizaría la fosfolipasa A2 miometrial o placentaria, disminuyendo la sensibilidad uterina a la F2 α durante el embarazo.

La presencia de PGs en el semen humano facilitaría la fecundación. Se describieron acciones como dilatación de cuello uterino, aumento de motilidad del cuerpo y de las trompas que facilitarían el ascenso espermático.

-b) Masculinos: El rol de las PGs en el semen es todavía objeto de conjeturas. El mayor origen de las PGs es de las vesículas seminales; la próstata y los testículos sintetizan solo pequeñas cantidades. El semen de hombres fértiles contiene cerca de 400 μ g/ml de PGE y PGF, existiendo 20 veces más PGE que PGF. El hombre con bajas concentraciones de PGs en el líquido seminal es relativamente infértil. Los factores que regulan la concentración de PGs en el líquido seminal no se conocen bien, aunque la testosterona regularía su producción. Los TXs y LTs no se hallaron en el líquido seminal. Se vio que grandes dosis de aspirina reducen el contenido de PGs del líquido seminal.

4-SNC y SNP:

El SNC sintetiza prostanoideos (PGE2 y PGF2 α), pero la función exacta de estos compuestos es desconocida. El hipotálamo sintetiza E2 y su concentración aumenta en LCR durante la fiebre inducida por pirógenos. Si se administran antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se inhibe la formación de prostaglandinas y se reduce la fiebre.

Las PGs también inhiben la liberación de noradrenalina de terminales simpáticas pre-sinápticas, los AINEs invierten este efecto.

El cerebro sintetiza, en condiciones patológicas, traumatismos, procesos inflamatorios y neurológicos tromboxanos y leucotrienes, no así en condiciones fisiológicas.

Las PGs son también importantes mediadores en procesos de hiperalgesia y dolor, provocando una disminución del umbral de los receptores de las terminaciones nociceptivas periféricas a estímulos físicos, químicos y humores (calor, histamina, bradiquinina). El LTB4 es un potente hiperalgénico.

-a) Fiebre: La PGE₂ produce fiebre. La fiebre puede ser producida por distintas noxas: destrucción tisular, infección viral, bacteriana, etc. Los leucocitos ante estos estímulos producen y liberan pirógeno endógeno también llamado interleukina 1 (en menor cantidad interleukina 6, factor de necrosis tumoral y el interferón) esta sustancia actúa sobre el centro termorregulador, en el área preóptica del hipotálamo anterior, produciendo la liberación de PGE₂. En esta zona existen neuronas termodetectoras que son las encargadas de recibir señales de cambios térmicos en el organismo. Estas neuronas tienen conexiones con las insensibles a la temperatura que son las que mantienen el punto fijo. Cuando existen pirógenos, esas interleukinas liberan PGE en hipotálamo anterior, activa neuronas termorregulatorias sensibles al frío y deprime neuronas sensibles al calor en el área preóptica proveyendo una base fisiológica para la regulación del punto fijo de temperatura en el termostato que no pueden mandar su señal a las neuronas insensibles a temperatura, perdiéndose el punto fijo, y se eleva la temperatura en un grado o más, de acuerdo al estímulo. Las drogas tipo aspirina al inhibir

la ciclooxigenasa, inhiben la síntesis de PGs, las neuronas termodetectoras se recuperan y pueden enviar señales periféricas de pérdida de calor (vasodilatación, transpiración, perspiración, etc) y señales centrales a las neuronas insensibles, recuperándose la temperatura corporal.

Cómo el cerebro reconoce el pirógeno endógeno?

El cerebro está protegido por la barrera hematoencefálica, que excluye grandes proteínas como el pirógeno endógeno circulante (15.000 a 30.000 daltons). Sin embargo el cerebro parece reconocer la presencia de pirógeno endógeno en ciertos sitios conocidos como órganos circunventriculares que carecen de una barrera hematoencefálica. Los órganos circunventriculares son pequeños grupos celulares neuronales alrededor del borde del sistema ventricular cerebral que contienen capilares fenestrados que permiten el contacto con una variedad de sustancias circulantes directamente desde la corriente sanguínea. Las neuronas dentro del sistema circunventricular inervan principalmente las porciones vecinas del cerebro (hipotálamo y tallo cerebral), que están involucrados en la regulación autonómica, endócrina y del comportamiento. Existen evidencias que ciertos órganos circunventriculares, sobre todo el órgano vasculosum, reconocen a las citokinas circulantes liberando prostaglandinas, lo mismo que los astrocitos y la microglia. Así, en los primeros estadios de la fiebre, las prostaglandinas, principalmente la E_2 , actúan como mediadores paracrinós en el órgano vasculosum y en áreas adyacentes inmediatas. Recientes datos (N.E.J of Medicine, The neurologic basis of fever, jun. 30 de 1994) indican que la región alrededor del órgano vasculosum es la que contiene más altos niveles de receptores de PGE_2 en el cerebro y esta es el área más sensible a producir fiebre cuando se inyecta PGE_2 .

Dada la velocidad de los eventos se piensa que las neuronas del órgano vasculosum o de los alrededores del área preóptica son activadas por PGE_2 y producen los procesos axonales en el cerebro en contacto con otros grupos celulares y coordinan la respuesta febril. La aplicación de interleukina 1 o factor de necrosis tumoral activa neuronas termorregulatorias sensibles al frío y deprime neuronas sensibles al calor en el área preóptica proveyendo una base fisiológica

para la regulación del punto fijo de temperatura en el termostato.

Estas citokinas pirogénicas, principalmente la interleukina 1, actuarían como neurotransmisores que regulan la respuesta febril. El hipotálamo sería la región clave: El área preóptica en la termorregulación, el núcleo paraventricular del hipotálamo secretaría factor liberador de corticotrofina y vasopresina y estaría involucrado en la regulación de flujos sanguíneos y el área ventromedial y lateral del hipotálamo que han sido implicadas en el control del apetito y la parte postero-lateral del hipotálamo y tallo cerebral que estarían involucrados en los ciclos de sueño-vigilia. Factores todos involucrados en la respuesta febril.

-b) Sueño: La PGD_2 inyectada en ventrículos es capaz de producir sueño natural, en numerosas especies incluyendo primates.

-c) Neurotransmisión: La PGE inhibe la liberación de noradrenalina de terminales nerviosas simpáticas presinápticas. Aparentemente tienen un rol fisiológico modulador. Los AINEs pueden producir vasoconstricción por aumento de liberación de noradrenalina y por inhibición de la síntesis endotelial de PGs vasodilatadoras.

5- Neuroendocrinología:

Se ha demostrado tanto in vivo como in vitro que los eicosanoides pueden afectar la secreción de neurohormonas. La PGE promueve la liberación de hormona del crecimiento, prolactina, hormona estimulante de tiroides (TSH), ACTH, FSH y LH, sin embargo tales efectos farmacológicos no se observan en pacientes que reciben PGE. Los productos de lipoxigenasa también afectan la liberación de hormonas como vimos anteriormente.

6- Riñón:

Las prostaglandinas regulan el flujo sanguíneo renal. Las PGE_2 y la I_2 aumentan el flujo sanguíneo renal, produciendo diuresis y natriuresis. La síntesis intrarenal de estos autacoides se estimula por diferentes factores, por ej.: por la acción de vasoconstrictores como noradrenalina o angiotensina, por estimulación simpática, la constricción de la arteria renal. A nivel tubular la PGE_2 ejerce

una acción inhibitoria sobre la hormona anti-diurética (ADH) aumentando la reabsorción de agua y estimulando la diuresis.

En el síndrome de Bartter, caracterizado por hiperreninemia, hiperaldosteronismo, hipopotasemia, normotensión, y disminución de sensibilidad o resistencia a la angiotensina, se pudo comprobar que estos cambios están asociados a un aumento significativo de PGs vasodilatadoras (PGE2 y PGI2), estos pacientes se benefician con AINEs.

Las PGI2, E2 y D2, estimulan la secreción de renina de las células yuxtaglomerulares renales, siendo la I2 uno de los más potentes estimuladores de secreción de renina. Los LTs tiene en la mayoría de los vasos sanguíneos acciones vasoconstrictoras, y en los vasos renales sus respuestas son variadas.

7-Tracto gastrointestinal:

La mucosa gástrica sintetiza PGI2 y PGE2. Estas PGs endógenas actúan como citoprotectoras aumentan la secreción de mucus, bicarbonato y el flujo sanguíneo local. La inhibición de la síntesis de PGs por AINEs disminuye la citoprotección y favorece el daño de la mucosa gástrica, este efecto ulcerogénico representa la más común e importante de las reacciones adversas a estos agentes.

Las PGE1 y E2 inhiben la secreción ácida gástrica producida por diferentes estímulos (gastrina, histamina). El TXA2 por el contrario es proulcerogénico.

En el epitelio intestinal las PGs son proinflamatorias y además favorecen la transferencia de agua hacia la luz intestinal produciendo diarrea.

8-Aparato respiratorio:

El músculo liso de las vías aéreas se relaja por acción de la PGE1, E2 y la I2 y se contrae por el TXA2 y la F2α.

El pulmón libera distintos tipos de PGs y LTs, el tipo de PG depende del tejido, así por ejemplo en el árbol bronquial la más importante es la E2, en el parénquima pulmonar la F2α y el TXA2 y en los vasos la I2. En el pulmón, los mastocitos y monocitos sintetizan leucotrienos C4, D4 y E4, los cuales son broncoconstrictores y demuestran

ser mil veces más potentes que la histamina.

Un desbalance de los prostanoídes ha sido demostrado en distintas patologías, están **aumentados** en procesos inflamatorios, shock endotóxico, síndrome de Bartter, amenaza de aborto, dismenorrea, diabetes, persistencia del ductus arterioso y procesos alérgicos. Se encuentran **disminuidos** en hipertensión inducida por el embazo, hipertensión arterial, síndrome de Raynaud, arteriopatías obstructivas, úlcera péptica, esterilidad masculina.

USOS CLINICOS DE EICOSANOIDES

Varias investigaciones sobre compuestos eicosanoides se han desarrollado con fines terapéuticos. **1)** Los analogos estables de PGE1 y PGE2, estimulan el AMPc y se utilizan como agentes citoprotectores. Otros análogos de PGI2 también fueron aprobados para utilización clínica. **2)** También se desarrollaron inhibidores enzimáticos y antagonistas de receptores para inhibir eicosanoides "patológicos" como TXA2 y leucotrienos. **3)** El conocimiento de la síntesis de eicosanoides y su metabolismo ha llevado al desarrollo de nuevos agentes inhibidores potentes de ciclooxigenasa (AINEs) con mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Uno de los objetivos es que inhiban las dos vías: ciclooxigenasa y lipoxigenasa, el otro disminuir la toxicidad gástrica y renal de estos agentes (inhibición selectiva de COX2).

4) También se está investigando activamente sobre la manipulación de precursores de ácidos grasos poliinsaturados como el eicosapentaenoico en la dieta, para tratar de modificar los fosfolípidos de membrana, es decir se formaría TXA3 con débil acción agregante plaquetaria y PGI3 que conserva sus propiedades antiagregantes y vasodilatadoras.

Moléculas análogas de las PGs endógenas pero resistentes a la degradación enzimática por sustituciones químicas de sus moléculas fueron sintetizadas por la industria farmacéutica. Las aplicaciones farmacológicas más importantes de estos análogos son: prevención de úlcera gástrica, mantenimiento del ductus arterioso abierto en el recién nacido, inducción del parto, expulsión del feto muerto, inducción de aborto, circulación

extracorporea (by-pass, diálisis, hemoperfusión) en isquemia de miembros inferiores y embolia pulmonar.

-Aborto terapéutico: Las PGs del tipo de la E y la F son ampliamente utilizadas en obstetricia y ginecología debido a que producen estimulación de contracciones uterinas y la maduración cervical durante el embarazo. El análogo de la PGF2 α , el Dinoprost, se utiliza para la inducción del parto, aborto y expulsión de la mola hidatiforme.

Para inducir el trabajo de parto se administra en solución de 15 μ g/ml por vía i.v., 2,5 μ g/min no más de 30 minutos, ajustando la dosis a la respuesta uterina con monitoreo y atención continua a los efectos colaterales: fiebre, mareos, diarrea, taquicardia, enrojecimiento. Para expulsar el feto muerto y retenido se puede comenzar con 5 μ g/min/i.v., aumentando la dosis si es necesario, a intervalos de 60 minutos de acuerdo a la respuesta uterina y a los efectos adversos que experimente la paciente. La 15-metil-PGF2 α (Carboprost trometamina) se puede administrar para inducir el parto en ruptura de membranas. También puede usarse postparto para el tratamiento de la hemorragia por atonía uterina.

- Maduración cervical: Un derivado de PGE2 la dinoprostona (Prolisina E₂)^R viene en forma de tabletas vaginales ha sido usada como abortifaciente o para inducir el trabajo de parto. Sin embargo en bajas dosis y preparada en forma de gel es capaz de promover la maduración cervical, previo al trabajo de parto. La dinoprostona produce modificaciones en la collagenasa del cuello uterino favoreciendo la maduración, estimulando además las contracciones uterinas. Se ha usado para producir aborto, aunque en el 95% de los casos el aborto es incompleto y necesita intervención adicional.

En ensayos clínicos ha demostrado que la administración intravaginal o intracervical es capaz de producir dilatación del cuello uterino, acortando la inducción del parto, reduciendo el uso de oxitocina y disminuyendo la tasa de cesareas.

Los derivados de PGF2 α pueden producir crisis asmáticas en mujeres predispuestas y elevar la presión arterial. Está contraindicado en pacientes con cesáreas previas y en casos de desproporción cefalopelviana.

En la actualidad se combinan antagonistas de progesterona con PGs para producir terminación del embarazo temprano. La eficacia del mifepristone (anti-progestágenos) en combinación con PGE1, E2 y F2 α . En Francia se ha utilizado el sulprostone (un derivado E2) se administra 48 hs después de administrar mifepristone. En Inglaterra se utiliza el gemeprost (derivado de PGE1). El uso de estos derivados de PGs fue relacionado con el desarrollo de infarto agudo de miocardio, por espasmo de miocardio que resultaron fatales en algunos casos. En algunos países donde el mifepristone ha sido aprobado no se recomienda su uso en combinación con PGs en mujeres de más de 35 años o que son fumadoras.

Se ha demostrado la eficacia de un derivado de PGE el misoprostol (Citotec) 48 hs después del mifepristone. El misoprostol individualmente carece de acción abortiva, pero es útil en combinación con el mifepristone para tal uso. Además parece no provocar efectos coronarios. La utilización de esta combinación de agentes para la terminación precoz del embarazo debe efectuarse antes de los 60 días de la implantación del óvulo fecundado.

El uso indebido del misoprostol para inducir aborto sin la combinación de antiprogestágenos ha producido efectos teratógenos, en embarazos que continuaron. Se comunicaron casos de focomelia y otras malformaciones congénitas en Brasil.

-Úlcera gástrica: Se usan derivados de PGE1 (misoprostol, alprostadiol) o de la PGE2 (dinoprostona) para el tratamiento de la úlcera gástrica, estados hipersecretorios y para la prevención de úlcera en el tratamiento prolongado con AINEs. Las dosis efectivas por vía oral presenta efectos colaterales como diarrea, cólicos abdominales, etc. Su efecto no es superior a los antagonistas H2 de la histamina. Generalmente se administra misoprostol a pacientes que reciben AINEs para prevenir el desarrollo de úlcera gástrica en dosis de 200 μ g cada 6 horas.

Recientemente se realizó un ensayo clínico doble ciego randomizado controlado con placebo y fue observado que el misoprostol utilizado en pacientes con artritis reumatoidea reduce en un 40% las complicaciones gastrointestinales altas (sobre todo hemo-

rragicas) producidas por analgésicos antiinflamatorios (AINEs). Al comienzo del tratamiento se administra la mitad del comprimido de misoprostol (100 mcg) con las comidas y al acostarse, durante diez días, si el paciente tolera la medicación se administran 200 mcg cada 6 horas (Silvrstein, F. ; Graham D et al, Misoprostol reduce serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med Aug. 1995, 124: 241-246.)

-Enfermedad vascular periférica: En las insuficiencias vasculares periféricas (oclusión arterial parcial) se utilizan PGE1 y PGI2, las cuales mejoran la perfusión sanguínea de los miembros, con aumento del flujo sanguíneo y disminución de la injuria isquémica. En estadios graves de enfermedad de Raynaud se utilizaron con éxito infusiones de PGE1 (alprostadil) en dosis de 0,1 µg/kg/min.

Alprostadil (Prostavasin, Caverjet- intracavernoso)

El alprostadil fue recientemente aprobado para utilización en pacientes con enfermedad oclusiva severas de las arterias periféricas.

Este agente puede administrarse por infusión i.v. o i.arterial. Los efectos adversos cuando se realiza infusión i.a. son principalmente dolor, enrojecimiento cutáneo, sudoración y sensación de calor en la extremidad infundida y también síntomas gastrointestinales. Generalmente son transitorios y pueden ser mitigados disminuyendo la dosis o prolongando el tiempo de la infusión.

Las principales reacciones adversas de la administración i.v. son enrojecimiento y dolor venoso (tipo flebitis) , generalmente desaparecen después de la infusión, trastornos gastrointestinales, cefalea, cansancio, edema de la extremidad infundida entre otros.

Impotencia: Alprostadil (Caverjet- intracavernoso) ojo... agrgar

-Circulación extracorpórea: La PGI2 se puede utilizar para evitar microembolismos que pueden ocurrir en los sistemas de circulación extracorpórea (diálisis renal, bypass cardiopulmonar, hemoperfusión con carbón activado) debido al pasaje prolongado de la

sangre por superficies artificiales que no generan PGI2 ni óxido nítrico.

El efecto adverso más frecuente de la I2 en estos casos es la hipotensión marcada por su acción vasodilatadora potente.

-Transfusiones: La PGE1 y la I2 se pueden utilizar para la concentración y el almacenamiento de plaquetas destinadas a transfusiones, debido a la capacidad antiagregante plaquetaria de estos compuestos, dicha acción es producida por aumento de AMPc en las plaquetas.

-Urología: Una simple dosis de PGE1 aplicada intracuerpo es muy efectiva para inducir erección artificial del pene en casos de disfunción en la erección. El único efecto colateral reportado fue sensación quemante.

-Oftalmología: La PGE2 y la F2α aplicadas tópicamente reducen la presión intraocular por 24 hs, pueden producir dolor ocular, fotofobia y cefalea.

LATANOPROST (Xalatan) (análogo de PGF2α)

Es un nuevo agente antiglaucomatoso, análogo de la prostaglandina F2α, de segunda línea como hipotensor ocular.

La FDA aprobó este fármaco para ser utilizado como antiglaucomatoso, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular quienes no respondieron o no toleraron otros tratamientos.

El mecanismo de acción del latanoprost difiere de otros agentes antiglaucomatosos. No posee efectos significativos sobre la secreción del humor acuoso pero aumenta el flujo de salida uveoescleral.

Se utiliza en forma tópica ocular una vez al día, recomendándose el uso nocturno.

Efectos adversos: aumento de la pigmentación del iris sobre todo en tratamientos prolongados. En un 5-15% de los casos se observó hiperemia conjuntival, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, ardor, prurito y queratopatía epitelial.

-Ductus arterioso: En pacientes con estenosis grave de la arteria pulmonar, donde es importante la persistencia del ductus arterioso para la circulación pulmonar y oxigenación tisular, se puede mantener el ductus

permeable con PGs hasta que el paciente se estabilice y pueda ser intervenido quirúrgicamente. Las PGs más utilizadas son la E1 y la I2. En nuestro país se comercializa el Alprostadil, un derivado de PGE2 (nombre comercial Prolisina VR) para mantener el ductus permeable previo a la cirugía de cardiopatías congénitas.

Ambas promueven la oxigenación sanguínea al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar al mantener el ductus abierto. El 10% de los pacientes R.N. y con un peso menor a 2kg pueden presentar apnea, hipotensión y bradicardia.

DUCTUS ARTERIOSUS PERSISTENTE.

Rol de las Pgs y AINEs

Se acepta actualmente que el ductus arterioso permeable depende de la síntesis de prostaglandinas de **PGE2** y **PGI2**.

En ciertos tipos de enfermedades cardíacas congénitas (transposición de grandes arterias, atresia pulmonar, estenosis de arteria pulmonar) es importante mantener el ductus arteriosus permeable para vivir, antes de ser sometidos a cirugía. El flujo sanguíneo pulmonar es esencial en circunstancias donde el conducto es la principal vía por la cual la sangre no oxigenada llega a los pulmones desde el cayado de la aorta, por ejemplo, en la atresia pulmonar o en la atresia tricúspide. La prostaglandina E relaja el músculo liso del conducto arterioso, se administra alprostadil (PGE1). Al igual que la PGE2 la PGE1 es vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, para mantener siempre abierto el conducto, como una alternativa a la cirugía de urgencia. La administración de PGE1 por cortos períodos produce un aumento temporal del flujo sanguíneo hacia los pulmones y mejora la saturación arterial de oxígeno, hasta que pueda realizarse la cirugía cardíaca correctiva necesaria. El gran cortocircuito de derecha-izquierda de estas malformaciones permite que la PGE no sufra gran degradación metabólica pulmonar antes de llegar al conducto. En este caso el proceso patológico por si mismo facilita la llegada de la droga.

No existen contraindicaciones absolutas para el uso de esta droga, aunque en el caso de síndrome de distress respiratorio no se recomienda. Los efectos adversos incluyen apnea, bradicardia, hipotensión y fiebre.

Debido a su rápida metabolización pulmonar, la droga debe administrarse en forma de infusión continua a una dosis inicial de 0,05 - 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$, y puede luego incrementarse a 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$. El tratamiento prolongado ha sido asociado con fragilidad y ruptura ductal. (Martindale 1989)

El conducto arterioso es el segmento distal del sexto arco aórtico izquierdo, que conecta con la arteria pulmonar hacia la aorta descendente, de modo que la sangre puede evitar los pulmones en el feto en desarrollo. Se mantiene permeable con bajas tensiones de oxígeno y con la PGE2. Este vaso se contrae normalmente durante el primer día de vida. Muchas veces puede quedar permeable después del parto, especialmente en niños prematuros y de bajo peso. Aunque un tratamiento ya establecido es el cierre quirúrgico, también puede intentarse el cierre con drogas inhibidoras de ciclooxigenasa. Si el ductus arterioso permeable se hace evidente, la indometacina puede favorecer el cierre y aliviar los síntomas asociados a la insuficiencia cardíaca en el R.N. La indometacina es uno de los más potentes inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, necesaria para la síntesis de prostaglandinas. La sensibilidad a la indometacina disminuye con el tiempo transcurrido después del parto. Los infantes prematuros que desarrollan distress respiratorio por ductus arteriosus persistente pueden ser tratados con indometacina. El régimen típico consiste en administrar indometacina por vía intravenosa 0,1 a 0,2 mg/kg cada 12 hs, tres dosis. Puede esperarse el cierre en aproximadamente el 70% de R.N. Este tratamiento se indica principalmente a lactantes prematuros que pesan entre 500 y 1700g y tienen conducto permeable con significación hemodinámica. La principal limitación es la nefrotoxicidad, el tratamiento debe suspenderse si el volumen urinario disminuye a menos de 0,6 mg/kg/hora . La insuficiencia renal, la enterocolitis, la hiperbilirrubinemia, la trombocitopenia son contraindicaciones para la utilización de indometacina.

Aplicaciones clínicas de un antagonista de lipoxigenasa : ZILEUTON

El **ZILEUTON** es un inhibidor selectivo de la 5-lipoxygenasa, impidiendo la síntesis de leucotrienes. Se está investigando en el tratamiento de afecciones mediadas por incremento de leucotrienes, como asma,

rinitis alérgica, colitis ulcerosa y artritis reumatoidea. (Carter et al, 1991; Rask-Madsen et al, 1992; Bell et al, 1992; Weinblatt et al, 1992; Knapp, 1990).

Al inhibir la 5 lipoxigenasa previene la formación de leucotrienes (Carter et al, 1991; Rask-Madsen et al, 1992). Los leucotrienes son considerados tan importantes como las prostaglandinas como proinflamatorios induciendo broncoconstricción y aumento de la producción de mucus en el tracto respiratorio, incremento del flujo nasal, la permeabilidad vascular y la quimiotaxis. (Knapp, 1990; Busse & Gaddy, 1991; Israel et al, 1990; Carter et al, 1991; Sirois et al, 1991).

En estudios in vitro, in vivo, y ex vivo se ha demostrado la capacidad del ZILEUTON de inhibir la 5lipoxigenase (Carter et al, 1991; Sirois et al, 1991; Staerk Laursen et al, 1990; Collawn et al, 1992). Su mecanismo de acción no es bien conocido, no actúa sobre ciclooxigenasa.

En ensayos clínicos se ha administrado ZILEUTON 600 mg 4 veces al día a sujetos sanos y se observó que los niveles de LTB₄ se redujeron en un 77% (de 115 a 27 ng/mL) 3 horas después de la primer dosis. Durante 2 semanas de administración se observó una disminución del 70% de LB₄ y la actividad de la 5-lipoxigenasa retornó a la normalidad 7 días después de suspendido el zileuton. (Sirois et al, 1991).

Una dosis de 600 mg 4 veces por día por vía oral de zileuton mostró eficacia en asma, y 800 mg 2 veces al día en la colitis ulcerosa.

El pico plasmático máximo ocurre dos horas después de una dosis oral. se metaboliza por glucuronconjugación.

En los ensayos clínicos ha sido bien tolerado, se han comunicado efectos adversos como mareos, cefalea, insomnio, trastornos gastrointestinales y aumento de transaminasas, en 2% de los pacientes.

Aplicaciones clínicas: Ha demostrado eficacia en el tratamiento del asma leve-moderado, en la rinitis alérgica y en la colitis ulcerosa, sin embargo en la artritis reumatoidea no fue más efectivo que el placebo en un estudio pequeño. Se necesitan más ensayos clínicos controlados para determinar su verdadero lugar en la terapéutica.

Aplicaciones clínicas de un antagonista selectivo del receptor de leucotrienes (LTD₄): ZAFIRLUKAST MONTELUKAST

El Zafirlukast (Accolate, comp. oral) es un antagonista selectivo del receptor de leucotrienes, efectivo para el tratamiento del asma bronquial, se ha ensayado por vía oral en dosis de 20 mg 2 veces al día y en dosis inhaladas 400 mcg habiendo reducido el asma inducido por ejercicio.

Mecanismo de acción: Zafirlukast es un potente antagonista competitivo, reversible del receptor LTD₄, (Smith et al, 1990; Makker et al, 1993).

Existen escasos datos farmacocinéticos de Zafirlukast, niveles plasmáticos máximos ocurren 2-4 hs después de una dosis oral y persisten 12 hs, se recupera en orina sin cambios.

Es un agente bien tolerado. Se han relatado potenciales efectos adversos luego de la administración oral como: cefalea, somnolencia, faringitis, rinitis, gastritis, elevación de enzimas hepáticas, y exacerbación del asma.

Aplicaciones clínicas: El zafirlukast oral ha demostrado eficacia en el manejo del asma, reduciendo los síntomas y la necesidad de beta agonistas, tiene eficacia comparable al cromoglicato de sodio. Aunque se necesita experiencia para determinar cual es su lugar en la terapéutica del asma y otras enfermedades (enfermedades cutáneas no alérgicas y alérgicas)

El **montelukast** es un antagonista del receptor de leucotrienes recientemente aprobado por la FDA (food and drugs administration) para prevención y tratamiento del asma en una sola toma diaria, para adultos y niños mayores de 6 años. Ha sido estudiado para el control crónico del asma no para el alivio de síntomas o episodios agudos. Siendo modestamente efectivo para el tratamiento de mantenimiento del asma ligera a moderada. (Pediatric News 32(4):1, 1998. © 1998 International Medical News Group) Montelukast, es la tercer droga aprobada como antagonista de leucotrienes, y es la primera en ser aprobada para chicos entre **6 y 14 años**. Aún no se han completado estudios en niños de 5 años o menores. Las otras 2 el zileuton y el zafirlukast solo fueron aprobadas para pacientes mayores de 12 años. Montelukast está siendo fuertemente promovido en USA tras su aprobación por la FDA en abril de 1998

Los corticoides inhalados siguen siendo el tratamiento de elección. Los modificadores de leucotrienes como montelukast serían una *alternativa* en situaciones en que los padres se rehusan a administrar a los chicos esteroides inhalatorios, el agregado de montelukast podría reducir la dosis de esteroides inhalatorios y potencialmente eliminar el uso de los esteroides.

La aprobación de esta droga fue basada en un estudio de 8 semanas de duración sobre 336 chicos de 47 centros de EEUU y Canadá, de 6-14 años de edad., quienes tenían una historia de asma intermitente o persistente. Después de 8 semanas mostraron mejoría en el volumen expiratorio forzado (FEV1), 8.7% versus 4.2% in pacientes con placebo, así como en la calidad de vida. Montelukast fue administrado en tabletas masticables al acostarse (201 chicos vs 135 con placebo) Todos los chicos usaban salbutamol a demanda.

Al final de este estudio, los pacientes tratados con montelukast experimentaron una reducción del 12% del uso diario de beta 2 agonistas, comparado con un incremento del 8.2% en los que tenían placebo. También hubo reducción en las exacerbaciones. La mejoría con montelukast fue "no espectacular", es decir en el rango de mejoría del cromoglicato.

También hubo una reducción en el uso de esteroides inhalados y en la broncoconstricción inducida por el ejercicio en chicos de 6 a 14 años.

Los efectos colaterales observados en este ensayo clínico fueron debilidad, dolor de estómago, diarrea, mareos, cefalea o dolor bucal.

Este agente es una herramienta farmacológica más para el tratamiento del asma. Su lugar en la terapéutica aún no ha sido totalmente establecido, debido a que se necesitan estudios que determinen su efectividad y seguridad en el tratamiento a largo plazo del asma en pediatría. Los modificadores de leucotrienes como montelukast son "antiinflamatorios razonables", aunque aún no se conoce la historia completa de sus acciones antiinflamatorias, por lo que aún no son drogas de primera línea para el tratamiento del asma.

Los corticoides inhalados siguen siendo el tratamiento de elección, los esteroides pue-

den prevenir cambios irreversibles en la función pulmonar

Alteraciones de eicosanoides por fármacos:

Acciones de Antiinflamatorios no esteroides (AINEs) sobre la tensión arterial:

Los AINEs tiene un efecto bien reconocido en la tensión arterial, que ocurre después de tratamiento agudo o crónico en sujetos normotensos, pacientes hipertensos sin tratar y pacientes hipertensos tratados. Los mecanismos son complejos y no del todo conocidos.

Los AINEs poco selectivos al inhibir la enzima ciclooxigenasa 1 (COX1) reducen la producción intrarrenal de prostaglandinas vasodilatadoras (PGE2 y PGI2). La PGE2 y PGI2 incrementan el flujo sanguíneo renal impiden la reabsorción tubular de sodio y cloro, produciendo natriuresis y diuresis. La síntesis intrarrenal de estos autacoides se estimula por diferentes mecanismos: por acción de vasoconstrictores como noradrenalina o angiotensina, por estimulación simpática, constricción de arteria renal, etc.,. A nivel tubular la PGE2 inhibe la hormona anti-diurética (ADH) aumentando la reabsorción de agua y estimulando la diuresis Si se antagonizan estos efectos con los AINEs se produce vasoconstricción principalmente de las arteriolas glomerulares aferentes, se reduce el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular y se produce retención de sal. Los AINEs suprimen la liberación de renina, y la cascada de activación formada por renina-angiotensina y aldosterona no ocurre por ese mecanismo. Sin embargo la hipertensión se puede agravar por la mayor conversión extrarrenal de angiotensina I en angiotensina II y la liberación de aldosterona. Es más complicada la interacción de los AINEs con los agentes antihipertensivos. Los AINEs disminuyen las acciones tubulares de los diuréticos tiazídicos y del asa, disminuyen los efectos antihipertensivos de bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, la hidralazina y el prazosin, ya que parte de las acciones antihipertensivas de estos agentes son mediadas por la liberación de PGs renales. Los AINEs pueden causar una serie de afecciones renales, sobre todo nefritis intersticial, debido a la inhibición de las prostaglandinas

que son moduladoras de la hemodinamia renal, la hipertensión puede ser una de las primeras señales clínicas de esas afecciones.

Ciclosporina:

Aproximadamente un 50% de los pacientes tratados con ciclosporina pueden padecer hipertensión, cuando el agente se utiliza después de un trasplante renal o cardíaco o para tratar enfermedades autoinmunes. El problema es más común en pacientes pediátricos y luego de trasplante de corazón o corazón-pulmón. La hipertensión causada por ciclosporina es aparentemente dosis-dependiente. El mecanismo no es del todo conocido, pero se relaciona con una mayor resistencia vascular renal y menor excreción de sodio. Puede ser debido a un ligero deterioro de la función renal, vasoconstricción renal directa, sensibilidad aumentada a catecolaminas y otros agentes presores. Estas características pueden ser observadas por el efecto que tiene la ciclosporina sobre las prostaglandinas y otros eicosanoides renales como los leucotrienes. La ciclosporina puede aumentar la actividad del simpático en riñón y otros órganos.

REFERENCIAS

1. Anon: FDC Reports: The Pink Sheet. March 6, 1995; 57:16.
2. Anon: FDC Reports: The Pink Sheet. May 29, 1995a; 57:T&G-8-9.
3. Bernstein JA, Greenberger PA, Patterson R et al: The effect of the oral leukotriene antagonist, ICI 204,219, on leukotriene D4 and histamine-induced cutaneous vascular reactions in man. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:93-98.
4. Dahlen B, Zetterstrom O, Bjorck T et al: The leukotriene-antagonist ICI-204,219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge with allergen in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1994; 7:324-331.
5. Dahlen SE, Dahlen B, Eliasson E et al: Inhibition of allergic bronchoconstriction in asthmatics by the leukotriene-antagonist ICI-204,219. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1990; 21:461-464.
6. Findlay SR, Barden JM, Easley CB et al: Effect of the oral leukotriene antagonist, ICI 204,219, on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1040-1045.
7. Glass M: Initial results with oral administration of ICI 204,219. *Ann NY Acad Sci* 1991; 629:143-147.
8. Henahan S: Urgent need for more effective anti-asthma treatment. *Inpharma* 1995; 977:3-4.
9. Hui KP & Barnes NC: Lung function improvement in asthma with a cysteinylleukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991; 337:1062-1063.
10. Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T et al: Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydrothromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992; 148:96-103.
11. Makker HK, Lau LC, Thomson HW et al: The protective effect of inhaled leukotriene D4 receptor antagonist ICI 204,219 against exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1413-1418.
12. Nathan RA, Glass M & Minkwitz MC: Inhaled ICI 204,219 blocks antigen-induced bronchoconstriction in subjects with bronchial asthma. *Chest* 1994; 105:483-488.
13. Smith LJ, Geller S, Ebright L et al: Inhibition of leukotriene D4-induced bronchoconstriction in normal subjects by the oral LTD4 receptor antagonist ICI 204,219. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:988.
14. Smith LJ, Glass M & Winkwitz MC: Inhibition of leukotriene D4-induced bronchoconstriction in subjects with asthma: a concentration-effect study of ICI 204,219. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:430-436.
15. TIPS, aug. 1992
16. TIPS, aug. 1993, pag. 287-290
17. J C Frolich, TIPS, A classification of NSAIDs, Vol 18, 30-38 Jan. 1997.
18. Goodman & Gilman. The pharmacological bases of therapeutics. 9th edition. 601-616, 1996
19. Bell RL, Young PR, Albert D et al: The discovery and development of zileuton: An orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *Int J Immunopharmacol* 1992; 14:505-510.
20. Busse WW & Gaddy JN: The role of leukotriene antagonists and inhibitors in the treatment of airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(Suppl):103-107.
21. Carter GW, Young PR, Albert DH et al: 5 Lipoxygenase inhibitory activity of zileuton. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256:929-937.
22. Collawn C, Rubin P, Perez N et al: Phase II study of the safety and efficacy of a 5-lipoxygenase inhibitor in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:342-346.
23. Israel E, Cohn J, Dube L et al: Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 275:931-936.
24. Israel E, Cohn J, Dube L et al: Effects of zileuton treatment on chronic stable asthma: results of a 13-week double-blind, placebo-controlled trial (abstract). Presented at AAA Meeting, 1994.
25. Israel E, Cohn J, Dube L et al: Effects of zileuton treatment on chronic stable asthma: results of a 13 week double blind placebo-controlled trial. Presented at AAA Meeting, 1994.
26. Israel E, Dermarkarian R, Rosenberg M et al: The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 1990; 323:1740-1744.
27. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA et al: The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993a; 148:1447-1451.
28. Israel E, Rubin P, Kemp JP et al: The effect of inhibition of 5Lipoxygenase by Zileuton in mild-to-

moderate asthma. *Ann Intern Med* 1993; 119:1059-1066.

29. Knapp HR: Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with an orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *N Engl J Med* 1990; 323:1745-1748.

30. Liu M, Cohn J, and the Zileuton Study Group. Effects of zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in moderate asthma: results of a 6-month double-blind, placebo-controlled trial (abstract). *Eur Respir J* 1994; 7:152S. 13. Liu M, Cohn J, and the Zileuton Study Group: Effects of zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in moderate asthma: results of a 6month double-blind placebo controlled trial. *Eur Respir J* 1994; 7(Suppl 18):282S.

31. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS et al: Zileuton, A 5-Lipoxygenase inhibitor in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:1537-1541.