MECANISMOS ANTIATEROESCLEROTICOS DE LA PROSTAGLANDINA E1 EN ENFERMEDAD ARTERIAL OCLUSIVA PERIFÉRICA

AUTOR

Helmut Sinzinger

MD, Prof. Instituto para el Diagnóstico y Tratamiento de Aterosclerosis y Trastornos Lipídicos (ATHOS), Viena, Austria.
Departamento Clínico de Medicina Nuclear, Universidad de Viena, Austria.
Correspondencia a: Helmut Sinzinger helmut.sinzinger@chello.at

La prostaglandina E1 es una sustancia usada con éxito para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica en las etapas IIb - IV de acuerdo con Fontaine. Se describen los mecanismos antiateroscleroticos de la prostaglandina E1. La modulación de la transcripción de genes parece ser una acción clave. Se presenta un fundamento farmacológico para el esquema terapéutico. Todavía queda por dilucidar cómo una sustancia de corta duración (minutos), a pesar de la acción citoprotectora induce efectos farmacológicos de larga duración (hasta varias semanas) e incluso una mejoría y beneficio clínico de mayor duración.

Palabras Clave: Prostaglandina E1, Enfermedad Arterial Oclusiva, Mecanismos antiateroescleroticos.

ABSTRACT

Prostaglandin E1 is a substance successfully used for the treatment of peripheral vascular disease in stages IIb – IV according to Fontaine. The anti-atherosclerotic mechanisms of prostaglandin E1 are described. Modulation of gene transcription seems to be a key action. A pharmacological rationale for the therapeutic scheme is presented. It still remains to be elucidated how a short-lived (minutes) substance despite the cytoprotective action induces long-lasting (up to several weeks) pharmaco-

logical effects and even longer lasting clinical improvement and benefit.

Keywords: Prostaglandin E1, Peripheral Arterial Occlusive Disease, Anti-atherosclerotics mechanisms.

INTRODUCCIÓN

Originalmente la Prostaglandina E1 (PGE1) fue introducida por Carlson et al. en el tratamiento de la Enfermedad Arterial Oclusiva Periférica (EAOP) debido a sus propiedades antiplaquetarias y vasodilatadoras in vitro[1]. La PGE1 se ha probado en la EAOP en los estadios IIb, III y IV de acuerdo con Fontaine, en la enfermedad de Büerger, así como en el tratamiento adyuvante después de procedimientos quirúrgicos y de intervención. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción de la PGE1 en EAOP, se han descubierto varios beneficios relevantes, Tabla 1, y también se han utilizado para elaborar el régimen terapéutico optimizado propuesto en la actualidad.

Farmacología

La PGE1, un compuesto natural derivado del ácido dihomo-γ-linoleico; es una sustancia de corta duración, inactivada en gran medida durante el primer paso del pulmón en un metabolito inactivo (15-keto-PGE1). Posteriormente, se puede formar un compuesto biológicamente activo con una potencia comparable a la sustancia original, 13,14-dihidro-PGE1 (PGEo). La vida media de los compuestos biológicamente activos PGE1 y PGEo se extingue en cuestión de minutos y sus beneficios que son cuantificables farmacológicamente duran semanas; sin embargo, los niveles plasmáticos clínicamente relevantes solo se pueden medir durante el tratamiento y poco tiempo después.

TABLA 1 Racional de la terapia con PGE1

Función endotelial
- moléculas de adhesión ↓
- endotelina ↓
- células endoteliales circulantes ↓
- vasodilatación mediada por flujo ↑
- precursores de células endoteliales circulantes ↑

Antitrombótico
- actividad de las plaquetas ↓
- fibrinolisis ↑
- trombogeneidad ↓
- tiempo de sobrevivencia de plaquetas ↑

Antiateroesclerótico
- actividad mitótica ↓
- proliferación de células musculares lisas
- matriz extracelular ↓

Glóbulos blancos

Tono vascular

Tonificación venosa

Resistencia periférica

Metabolismo lipídico
- ésteres de colesterina ↓
- retención de LDL arterial ↓
- LDL-receptor (mensajero RNA) ↑

Función endotelial

El endotelio funcionalmente intacto es un elemento clave para mantener el equilibrio hemostático. Se ha demostrado que la PGE1 interfiere en una variedad de diferentes niveles, aumentando la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial[2] durante el tratamiento por vía intravenosa después de 1 semana en los estadios III y IV, según Fontaine. Nuestros propios hallazgos inéditos revelan una mejoría que empieza al día 3 de tratamiento. Las células endoteliales circulantes (CEC) reflejan el grado de lesión arterial.

Las CEC se incrementan significativamente en presencia de factores de riesgo (FR), en particular en el tabaquismo y la hiperlipidemia[2]. Una semana después de finalizado el tratamiento, las CEC comienzan a recuperar sus pre valores. Por otro lado, ya cerca de 1 semana después de comenzar el tratamiento con PGE1, se puede observar un aumento de células progenitoras endoteliales circulantes (CPEC), Tablas 2 y 3. A las 2 semanas, en la mayoría de los subgrupos (excepto en aquellos pacientes con ningún FR), el aumento es significativo y dura aproximadamente 2 semanas después de parar. Seis semanas después del final del tratamiento, de nuevo los valores se acercan a los pre valores. Se ha informado que existe un descenso de larga duración en la microalbuminuria (de 36,7 ± 10,3 a 14,5 ± 8,6, p <0,01) que persiste incluso después de 4

TABLA 2 La terapia con PGE1 disminuye las células endoteliales circulantes (CEC)

	no RF	SM	HLP	DM	SM + HLP	SM + DM
pre	3.9 ± 1.4	23.7 ± 8.8	20.6 ± 8.2	8.4 ± 5.1	31.7 ± 10.6	26.5 ± 8.4
w 1	3.7 ± 1.3	17.5 ± 6.4	14.3 ± 6.4	6.3 ± 3.4	24.6 ± 8.2	18.8 ± 5.3*
w 2	3.7 ± 1.5	15.2 ± 5.8*	12.3 ± 5.2*	5.8 ± 2.9	22.1 ± 5.4*	16.9 ± 4.7*
+ 2 w	3.8 ± 1.3	18.8 ± 6.3	14.1 ± 4.3*	6.1 ± 3.3	26.4 ± 6.1*	17.6 ± 5.3*
+ 6 w	4.0 ± 1.6	20.4 ± 7.1	18.7 ± 7.1	7.6 ± 4.7	30.5 ± 9.1	22.2 ± 6.1

*Valores in x ± SD; *) p < 0.01 (vs. prevalor); 20 µg/h x 4 h x 5 d x 20 w PGE1;*
w: semana; RF: factor de riesgo; SM: fumador; HLP: hiperlipoproteinemia; DM : diabetes mellitus.

TABLA 3 La administración de PGE1 temporalmente aumenta las células progenitoras endoteliales circulantes (CPEC)

	no RF	SM	HLP	DM	SM + HLP	SM + DM
pre	326 ± 27	204 ± 29	194 ± 27	186 ± 27	165 ± 36	151 ± 35
w 1	319 ± 31	241 ± 20*	236 ± 21*	191 ± 24	194 ± 26	183 ± 27
w 2	330 ± 29	249 ± 17*	243 ± 22*	236 ± 18*	204 ± 20*	196 ± 19*
+ 2 w	338 ± 37	256 ± 22*	246 ± 17*	240 ± 19*	206 ± 16*	202 ± 15*
+ 6 w	336 ± 28	218 ± 25	227 ± 22	216 ± 26	188 ± 21	170 ± 23

*Valores en x ± SD; *) p < 0.01 (vs. prevalor); para abreviaturas vea la Tabla 2.*

semanas de finalizar el tratamiento (13,5 ± 9,3), mientras que la mejora de la urea, de la creatinina y la depuración de creatinina secundaria, y el aumento del flujo sanguíneo están relacionados con el período de aplicación; por lo tanto, no hay ninguna restricción en cuanto a la aplicación de la PGE1 en pacientes con insuficiencia renal.

La supervivencia de las plaquetas, un indicador del equilibrio hemostático in-vivo, mejora considerablemente con el tratamiento con PGE1. La reinyección de las plaquetas autólogas radiomarcadas en pacientes con aterosclerosis clínicamente manifiesta, mostró que en 90% la deposición de plaquetas radiomarcadas en los lesiones ateroscleróticas activas disminuye significantemente a raíz de la PGE1[3]. Se ha demostrado una mejoría similar que se produce con un tratamiento de 2 a 6 horas por día; dosis más altas o tiempo de infusión prolongado no revelan ningún beneficio adicional en el nivel de interacción in vivo de las plaquetas de la pared vascular. Esto produjo un protocolo terapéutico de un tratamiento de entre 2 y 6 horas por día.

En el mismo escenario in-vivo, se demostró una acción sinérgica entre la PGE1 (a través de la elevación de AMPc) y los medicamentos donantes de óxido nítrico exógeno (a través del aumento de GMPc)[4]. También se observó una disminución de la endotelina-1 y de las moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina)[5]. Durante un período de cuatro semanas de tratamiento esta disminución fue significativa entre la 2ª y 3ª semana y fue descendiendo continuamente a partir de entonces[6] también señalado más adelante por Marchesi[2]. Curiosamente, la PGE1 a una tasa de 5 ng/kg/min (equivalente a 20 µg / h) produjo un beneficio comparable[6] en 60 µg/h de la dosis.

Dentro de las 4 semanas después del tratamiento se recuperaron los niveles moleculares de adhesión. Esto fue comprobado también a nivel del gen mediante la técnica de micro órdenes. Se demostró que casi 100 genes fueron influenciados por la PGE1, entre ellos también el factor monocítico de quimio-atracción proteica -1 (MCP-1) y PAI-1, mientras que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se reguló al alza. La mejoría en la perfusión local pudo ser al menos en parte debida a una mayor angiogénesis[7].

En consecuencia, una dosis de 5 ng/kg/min (equivalente a alrededor de 20 microgramos por hora en una persona de 70 kg) es la dosis que normalmente se prefiere. Una velocidad de infusión mayor no da lugar a ningún parámetro medible de mejora y no se justifica desde el punto de vista farmacológico. Por otro lado, un tratamiento durante al menos 2 horas/día parece ser necesario para lograr una tromborresistencia óptima que no es aún mayor si la duración de tratamiento por día es superior a 6 horas.

Se puede recomendar unas dosis, dependiendo de la etapa de la enfermedad, con una duración de tratamiento con PGE1 durante 2 h/día en el estadio II de acuerdo con Fontaine, 3 h/día en el estadio III y 4 h para los pacientes en estadio IV.

Antitrombótico

La hiperactividad plaquetaria es un fenómeno bien conocido en los pacientes con EAOP, en particular en presencia de FR[8]. En contraste con las declaraciones anteriores, la acción antiagregante inducida por la PGE1 parece ser más bien pequeña. También la sensibilidad PGE1 y la unión del receptor, al parecer no se modifican durante la infusión continua y prolongada, incluso, como por ejemplo, en el puente en pa-

cientes con trasplante cardíaco[9]. La no desensibilización de los receptores de las plaquetas se produce cuando la sustancia se infunde continuamente durante menos de 6 horas por día. El principal beneficio inducido por la PGE1 parece ser la inducción de tromborresistencia, un fenómeno que hace que las células se aparten de la pared del vaso. Se ha encontrado que este beneficio es comparable a la PGE1 y la PGEo[3]. La coagulación plasmática activada, bien conocida en los pacientes con EAOP, también se afecta de manera beneficiosa. Tanto los resultados in vitro como in vivo sugieren una disminución de PAI-1, una reducción de la trombina, así como del dímero-D. Al mismo tiempo, se informó un ligero aumento en el activador del plasminógeno tisular (tPA).

Anti-inflamatorio

En el pasado reciente, el componente inflamatorio de la enfermedad vascular ateroesclerótica atrajo enorme interés. Las citoquinas inflamatorias aumentan en pacientes con EAOP; su secreción, así como la del factor de crecimiento derivado de plaquetas y la liberación de MCP-1, está inhibida por la PGE1. Este beneficio ya se ha informado en una dosis de 10 µg (vía intravenosa) por día solamente[10].

Al contribuir a una reducción del reclutamiento de monocitos, a la liberación de mediadores y a la liberación del leucotrieno B4, se reducen las células polimorfonucleares. La PGE1 reduce los radicales libres de oxígeno, las enzimas lisosomales y la actividad de los neutrófilos en general. También disminuyen los complejos inmunes circulantes en enfermedades del colágeno.

Antiateroesclerotico

De particular interés para el proceso de la enfermedad arterial es que se ha demostrado que a largo plazo la PGE1 inhibe la síntesis de ADN, disminuye la actividad mitótica, reduce la proliferación celular y el engrosamiento de la íntima, así como la producción de matriz extracelular[11], efectos ampliamente considerados como mediados por una elevación de la concentración intracelular de AMP cíclico. Se ha demostrado in vivo una reducción de las células musculares lisas en la pared arterial después de la administración de la PGE1. No hay datos disponibles sin embargo, en cuanto al tiempo, dosis y duración del tratamiento (como también para la síntesis de colágeno y de los glicosaminoglicanos), Tabla 1.

Metabolismo lipídico

De particular importancia y no muy reconocidos son los efectos de la PGE1 sobre el metabolismo lipídico. La PGE1 activa la hidrolasa de los ésteres de colesterol en la pared arterial, a través de un aumento del AMP cíclico que resulta en una mejora de la degradación de los ésteres de colesterol y un desprendimiento de la pared vascular[12].

En un enfoque experimental se demostró una disminución de la retención de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la pared arterial[12]. Además, hay un aumento en el RNA mensajero de la proteína del receptor de LD[13]. que, sin embargo, no produce cambios importantes en relación con el colesterol-LDL circulante en la sangre, sino un deterioro más rápido.

Cardiovascular

La PGE1 causa dilatación de las colaterales y de las células lisas musculares de la pared arterial. Se ha mejorado el deterioro de la microcirculación después de la angioplastía con la aplicación de PGE1 adicional; sin embargo, a diferencia de las prostaglandinas tipo I, la PGE1 induce tonificación de vasos venosos. La PGE1 a dosis ha-

bituales no está asociada, por consiguiente, con un cambio significativo en la presión arterial o frecuencia cardiaca. Un estudio clínico farmacológico con diferentes dosis de PGE1 (generalmente se toma por tratamiento de la EAOP) en pacientes que sufren de cardiomiopatía, Tabla 4, produjo un aumento de la fracción de eyección ventricular izquierda[14], con un cambio significativo en la frecuencia cardíaca. Un estudio doble ciego[9] de la NYHA de clase IV, mostró una disminución en la presión arterial pulmonar, presión capilar y un incremento en el índice cardíaco y el índice de volumen sistólico que indica un beneficio sustancial en pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria. También hay evidencia de que la PGE1 reduce el grado de oxidación de las lipoproteínas modificadas[15] que se considera un hito en el desarrollo de la enfermedad vascular ateroesclerótica.

TABLA 4 PGE1 aumenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

	prevalor	10 µg/h	20 µg/h	40 µg/h
LVEF	16.4 ± 4.3	21.9 ± 5.0	29.0 ± 4.7*	28.8 ± 4.6*
Frecuencia cardiaca	78 ± 6	82 ± 5	80 ± 5	82 ± 6

*n = 8 cada; valores en x ± SD; *) p < 0.01 (vs. prevalor); PGE1 dosis en µg/h*

CONCLUSIONES

Aún queda por evaluarse en estudios farmacológicos en humanos, así como en los ensayos clínicos, cuál de las acciones beneficiosas antes mencionadas (resumen en Tabla 1), de hecho, contribuyen y en qué medida al beneficio clínico en pacientes con EAOP. No se observaron diferencias individuales respecto a las acciones farmacológicas entre la vía intraarterial e intravenosa de la administración; por lo tanto, la vía intraarterial ya no se justifica. A partir de los datos farmacológicos disponibles se puede concluir que una dosis de tratamiento de más de 20 microgramos por hora no se traduce en un beneficio adicional. Con dosis más bajas, solo está disponible información no concluyente. Generalmente también parece aceptarse un tratamiento mínimo de 2 h/día. Por el contrario, la información disponible no es suficiente para juzgar la duración del tratamiento, así como la duración por día. En definitiva, la duración del tratamiento no debe ser inferior a 2 semanas. El principio ng/kg, por razones de simplicidad, se cambió a una dosis de 20 µg/hora, independientemente del peso corporal del paciente. No se ha reportado que las diferencias en el peso corporal y por lo tanto, en la dosis efectiva, sean de relevancia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlson LA, Eriksson I. Femoral artery infusion of prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease. Lancet. 1973; i:155.
2. Marchesi S, Pasqualini L, Bombardini R, Vaudo G, Lupattelli G, Pirro M, Schillaci G, Mannarino E. Prostaglandin E1 improves endothelial function in critical limb ischemia. J Cardiovasc Pharmacol. 2003; 41:249.
3. Sinzinger H, Neumann I, O'Grady J, Rogatti W, Peskar BA. Effects of prostaglandin E1 metabolites on the induction of arterial thromboresistance. Prostagl Other Lipid Mediat. 1998; 55:265.
4. Sinzinger H, Fitscha P, Kritz H, Rogatti W, O'Grady J. Prostaglandin E1 decreases circulating endothelial cells. Prostaglandins. 1996; 51:61.
5. Sinzinger H, Virgolini I, Fitscha P, Rauscha F, Kaliman J. Stabilization of endothelial lining and decrease in circulating endothelial cells – one mechanism underlying the clinical action of PGE1? Brit J clin Pharmacol. 1988; 25:775.
6. Palumbo B, Oguogho A, Fitscha P, Sinzinger H. Prostaglandin E1-therapy reduces circulating adhesion molecules (ICAM-1, E-selectin, VCAM-1) in peripheral vascular disease. VASA. 2000; 29:179.
7. Schrör K, Hohlfeld T. Mechanisms of anti-ischemic action of prostaglandin E1 in peripheral arterial occlusive disease. VASA. 2004; 33:119.
8. Davi G, Gresele P, Bioli F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, Volpato R, Nenci GG, Ciabattoni G, Patrono C. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in-vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. Circulation. 1997; 96:69.
9. Pacher R. Stanek B, Hülsmann M, Sinzinger H. Effect of prostaglandin E1 infusion in severe chronic heart failure. Prostaglandins 1997; 53:221
10. Matsui K, Ikeda U, Murakami Y, Yoshioka T, Shimada K. Intravenous prostaglandin E1 reduces monocyte chemoattractant protein-1 levels in peripheral arterial obstructive disease. Am Heart J. 2003; 145:330. J Clin Pharmacol. 1996; 49:515.
11. Rodrigues M, Sinzinger H, Kritz H, Peskar BA, O'Grady J, Rogatti W. PGEo inhibits collagen and glycosaminoglycan-synthesis in the rabbit arterial wall. VASA. 1995; 24:333.
12. Kritz H, Sinzinger H, Lupattelli G, Virgolini I, Fitscha P, O'Grady J. Prostaglandin E1 decreases human arterial accumulation of radiolabeled apoB-containing lipoproteins in-vivo. Eur J Clin Pharmacol. 1997; 52:191.
13. Sinzinger H, Kritz H, Virgolini I, Schmid P, Rogatti W. Prostaglandin E1 increases binding of 123I-low-density lipoprotein to the human liver in-vivo. Eur J Clin Pharmacol. 1996;49:515.
14. 14. Virgolini I, Kaliman J, Fitscha P, O'Grady J, Rogatti W, Sinzinger H. Beneficial effect of long-term PGE1-treatment in left ventricular heart failure. Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids. 1989;38:177.
15. Sobal G, Menzel JE, Sinzinger H. Do E-series prostaglandins and their metabolites influence oxidation of native and glycated low-density lipoproteins? Prostagl Other Lipid Mediat. 1998; 55:67.
16. Sinzinger H, Fitscha P, O'Grady J, Rauscha F, Rogatti W, Vane JR. Synergistic effect of prostaglandin E1 and isosorbide dinitrate in peripheral vascular disease. Lancet. 1990; 17:627.