

## Uso y abuso de las prostaglandinas

### Use and abuse of prostaglandins

**MsC. Jesús Fernández Duharte, MsC. Elvira Zapata Blanco, MsC. Xiomelys Santiesteban Sauqué, Dra. Odris Lescay Bell y Dr. Leonardo Rosell Torres**

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

### RESUMEN

En este trabajo se comenta acerca del uso y abuso de las prostaglandinas, que forman parte de los llamados agentes autacoides u hormonas locales, así como de sus mecanismos de acción, biosíntesis, metabolismo, acciones farmacológicas, usos clínicos, vías de administración y reacciones adversas. Igualmente, se plantea que las prostaglandinas tienen efectos bien conocidos sobre el músculo liso y las plaquetas, y que actúan sobre otros importantes sistemas, como el digestivo, el reproductor y el nervioso central, y en las terminaciones nerviosas posganglionares autonómicas, las terminaciones nerviosas sensoriales, los órganos endocrinos y el tejido adiposo.

**Palabras clave:** prostaglandinas, interacción medicamentosa, misoprostol, ciclooxigenasas.

### ABSTRACT

In this work it is commented about the use and abuse of prostaglandins which form part of the so called autacoid agents or local hormones, as well as of their action mechanisms, biosynthesis, metabolism, pharmacological actions, clinical uses, administration schedules and adverse reactions. Likewise, it is stated that prostaglandins have very well-known effects on the smooth muscle and the platelets, and they act on other important systems, such as the digestive, reproductive and the nervous systems, and in the nervous autonomous posganglionar endings, the sensorial nerves endings, the endocrine organs and the fatty tissue.

**Key words:** prostaglandins, drug interaction, misoprostol, cyclooxygenases.

### INTRODUCCIÓN

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 descrita independientemente por Goldblat y Von Euler, una sustancia con actividad estimuladora del músculo liso (tiras aisladas de útero) y vasodepresora en glándulas genitales accesorias y semen, quienes la denominaron: prostaglandinas (PGs), debido a que el extracto inicial provenía de la próstata.

Estos hallazgos permiten comprender que las prostaglandinas son solo una fracción de los productos fisiológicamente activos, derivados de ácidos grasos, como el ácido araquidónico. Las prostaglandinas 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, y prostanoides.<sup>1-3</sup>

## DESARROLLO

El ácido araquidónico es el precursor más abundante de prostaglandinas en el ser humano; se ingiere con la dieta, sobre todo con la carne, o se deriva del metabolismo del ácido linoleico y se almacena formando parte de los fosfolípidos de la membrana celular, con muy pequeña concentración de ácido araquidónico libre en la célula. Su liberación de esta estructura se produce como respuesta a un número diverso de estímulos físicos, químicos o mecánicos, y su metabolización es inmediata a través de la actuación de 3 sistemas enzimáticos principales:<sup>1-3</sup>

- a) Ciclooxygenasa, de cuya actuación proceden los prostanoides; término que engloba las prostaglandinas, los tromboxanos y la prostaciclina.
- b) Lipoxigenasas, que median la producción, entre otras sustancias, de los leucotrienos y las lipoxinas.
- c) Citocromo P-450, que origina los denominados productos de la vía epoxigenasa.

### 1. Biosíntesis

Las PGs y los 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. 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.

Se han descubierto dos isoformas de la enzima ciclooxygenasa: la ciclooxygenasa 1 (COX-1) y la ciclooxygenasa 2 (COX-2). La COX-1 es una enzima constitutiva y está presente en la mayoría de las células del organismo; en cambio, la COX-2 no está normalmente presente y es una enzima inducida por citoquinas, factores de crecimiento y factores séricos. Se postula que la COX-1 es la enzima "constitutiva" y sería la productora de las funciones basales dependientes de prostanoides, mientras la COX-2 es la enzima "inducida", pues se induciría en procesos inflamatorios y puede ser inhibida por glucocorticoides, como la dexametasona, y por inhibidores selectivos como el meloxicam.

Datos recientes sugieren la existencia de un tercer tipo de ciclooxygenasa, la COX-3, de localización cerebral, la cual sería inhibida selectivamente por el paracetamol.<sup>1-3</sup> La activación de COX-2 que cataliza la formación de PGs, es un paso muy importante en los procesos inflamatorios. La citoprotección se extiende, tanto para irritantes gástricos exógenos como para endógenos, por ejemplo: el jugo gástrico. La inhibición de la producción de prostaglandinas citoprotectoras gástricas por las drogas de tipo aspirina, es la causa más frecuente de ulceración gástrica y hemorragia digestiva.<sup>4-8</sup>

## 2. Metabolismo de prostaglandinas

La catabolización pulmonar es muy rápida y un solo paso basta para inactivar más de 90% de una dosis exógena de PGE1, PGE2 o PGF2, por medio de la omegahidroxilación. La deshidrogenación en C15 es muy activa en el 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 tanto, la PGI2 es la única prostaglandina que pasa por la circulación pulmonar sin inactivarse.<sup>7-10</sup>

## 3. 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 las reacciones colaterales no se pudieron utilizar para este fin. Las PGs tienen efectos bien conocidos sobre el músculo liso y las plaquetas. Otros importantes sistemas donde actúan, incluyen el sistema nervioso central (SNC), las terminaciones nerviosas posganglionares autonómicas, las terminaciones nerviosas sensoriales, los órganos endocrinos y el tejido adiposo.<sup>10,11</sup>

### 3.1. Inflamación

Los eicosanoides son liberados en respuesta a múltiples estímulos invasores, y contribuyen a los síntomas de la inflamación en sus primeras dos fases: la vasodilatación aguda, unida a un incremento de la permeabilidad, y la subsiguiente infiltración de leucocitos y células fagocíticas. Los derivados de la vía de la ciclooxigenasa (fundamentalmente, las prostaglandinas del tipo E y la PGI2) favorecen la vasodilatación prolongada y aumentan el flujo sanguíneo en la microcirculación, al mismo tiempo que potencian la acción de otros mediadores, como la bradicinina y serotonina, capaces de incrementar la permeabilidad vascular y activar las terminaciones nerviosas.<sup>10-14</sup>

### 3.2. Células sanguíneas

De igual forma, los eicosanoides ejercen importantes acciones sobre las plaquetas. La PGI2 inhibe la contracción provocada por la estimulación eléctrica. El endotelio vascular es uno de los inhibidores más potentes de la agregación plaquetaria *in vivo* e *in Vitro*, y además potencia la actividad de otros antiagregantes, como el óxido nítrico (NO); por el contrario, la activación de las plaquetas conlleva un importante aumento en la producción de proagregantes como la PGH2 y, sobre todo, el TXA2. En cambio, las prostaglandinas son capaces de inhibir la proliferación y la función de los linfocitos, moderando así la respuesta inflamatoria.<sup>10-14</sup>

### 3.3. Sistema cardiovascular

La pared vascular produce múltiples prostaglandinas, en especial la PGE2, PGI2 y 6-ceto-PGE1. El carácter vasodilatador de estas sustancias -- con algunas excepciones según el territorio -- es importante para mantener la canalización de las arteriolas precapilares, los esfínteres y las vénulas poscapilares ante la acción de los distintos vasoconstrictores circulantes. La PGI2 de la pared vascular, como sustancia vasodilatadora y antiagregante, sería el contrapeso de la PGH2 y, sobre todo, del TXA2 plaquetario, potente proagregante y constrictor vascular. La relación de estos dos derivados de la ciclooxigenasa es parte importante en el mantenimiento de la fisiología sanguínea, y la alteración del delicado equilibrio PGI2/TXA2 determina el comienzo de la formación de trombos.<sup>10-15</sup>

### 3.4. Pulmón

En el pulmón se producen importantes procesos inflamatorios e inmunitarios, los cuales se manifiestan con frecuencia en forma de actividad constrictora de los grandes y pequeños bronquios, y de edema de la mucosa de las vías respiratorias. La PGF<sub>2</sub> es broncoconstrictora, aumenta la secreción bronquial y se forma sobre todo en el parénquima pulmonar. La PGE<sub>2</sub>, sintetizada en el árbol bronquial, posee un efecto broncodilatador y al parecer disminuye la secreción bronquial; sin embargo, al administrarla por aerosol causa broncoconstricción, mediada por la estimulación de las fibras nerviosas aferentes pulmonares de tipo C.<sup>10-15</sup>

### 3.5. Riñón

Por su parte, el riñón humano produce un número diverso de prostaglandinas, más en la médula que en la corteza renal, con acciones divergentes sobre el flujo sanguíneo y la producción de orina. La PGE<sub>2</sub>, la PGI<sub>2</sub> y la PGD<sub>2</sub> son vasodilatadoras, aumentan el flujo facilitando la diuresis y la eliminación de sodio (Na<sup>+</sup>) y potasio (K<sup>+</sup>), y generan la producción de renina mediante acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. La síntesis intrarrenal de prostaglandinas y tromboxanos es estimulada por diversos factores, sobre todo algunos péptidos (angiotensina II, vasopresina). En general, la producción de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> es aumentada por factores que reducen el flujo sanguíneo renal. La acción combinada de las diversas prostaglandinas se dirige a regular la resistencia vascular renal. Por esta razón, la inhibición farmacológica de la ciclooxigenasa resulta especialmente perjudicial en afectados cuya función renal esté alterada debido a un insuficiente volumen circulante o a niveles altos de angiotensina II.<sup>10-16</sup>

### 3.6. Sistema nervioso

Las prostaglandinas al parecer desempeñan un importante papel en la génesis de la fiebre. De hecho, la hipertermia aparece en un número elevado de procesos patológicos, unido a la producción de pirógenos bacterianos o endógenos. La aparición de fiebre se debe a la activación coordinada de los mecanismos productores de calor y a la inhibición de los que tienden a disiparlo, sin que pueda afirmarse que las prostaglandinas intervengan en el control fisiológico de la termorregulación. En el SNC humano se sintetizan la PGE<sub>2</sub> y la PGF<sub>2</sub>, pero no hay PGD<sub>2</sub>. La PGI<sub>2</sub> es sintetizada en pequeña cantidad, pero su origen es preferentemente vascular. En el sistema nervioso periférico, la PGE<sub>2</sub>, la PGE<sub>1</sub> y la PGI<sub>2</sub>, ya sean liberadas por estímulos variados de naturaleza lesiva, o administradas de forma parenteral en dosis muy pequeñas, sensibilizan las terminaciones nociceptivas sin producir dolor de forma directa. Esta actuación, evidente sobre todo en los receptores de las fibras sensoriales aferentes de tipo C, se caracteriza por incrementos en la intensidad y duración de la sensación de dolor (hiperalgesia), provocada por estímulos como el calor, la presión o distensión, o por potenciación en la actuación de otros mediadores, como la bradiginina y la histamina, por citar algunos. La PGI<sub>2</sub> produce dolor de manera inmediata, pero de duración corta, mientras que la PGE<sub>2</sub> induce dolor e hiperalgesia de larga duración.<sup>10-16</sup>

### 3.7. Sistemas reproductor y endocrino

El hecho de que la primera descripción sobre las prostaglandinas fuera en el semen, es reflejo de la alta concentración y variedad de estos productos, la mayor de todo el organismo en este fluido orgánico (unos 300 µg/mL). También se han aislado en el

aparato reproductor femenino, como en el endometrio, del que son liberados al líquido menstrual, y en el líquido amniótico. La capacidad inmunosupresora de las prostaglandinas de tipo E presentes en el semen, ha sido evaluada recientemente, pues se considera de gran importancia para la funcionalidad del cigoto en los primeros momentos de la concepción. El efecto de las prostaglandinas sobre el útero varía según el estado hormonal. Los inhibidores de la ciclooxigenasa prolongan el tiempo de gestación, detienen el parto prematuro y aumentan la duración del parto a término; esto ha permitido sugerir un posible papel de las prostaglandinas como inductor fisiológico del parto o, al menos, como factor de ayuda en las contracciones provocadas por la oxitocina. Un aspecto descrito recientemente es la capacidad de la PGE<sub>1</sub>, inyectada en los cuerpos cavernosos del pene, de generar una prolongada erección en individuos con impotencia no causada por trastornos vasculares o alteraciones de la estructura anatómica del cuerpo cavernoso. En los órganos endocrinos, las prostaglandinas aparecen como mediadores importantes entre los estímulos de tipo nervioso o humoral y la capacidad secretora de las células.<sup>10-17</sup>

### 3.8. Tracto gastrointestinal

La administración de dosis altas de prostaglandinas de tipo E y PGI<sub>2</sub> inhibe la producción de ácido clorhídrico y pepsina por el estómago. A dosis más fisiológicas, estas prostaglandinas actúan como vasodilatadores en la mucosa, incrementan la producción de moco y bicarbonato, y ejercen efectos protectores ante las acciones lesivas de un elevado número de agentes ulcerativos. Las prostaglandinas de tipos E y F, y algunos derivados de la 5-lipoxigenasa, reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal, con el aumento de las secreciones de agua y electrólitos. La activación de su síntesis se ha propuesto como causa de diarreas y trastornos motores durante episodios inflamatorios e infecciosos gastrointestinales.<sup>10-17</sup>

## 4. Usos clínicos de las prostaglandinas

Las poderosas acciones biológicas de los eicosanoides inducen a aprovechar sus posibilidades terapéuticas mediante la utilización de los propios productos o de otros análogos sintéticos más aplicables. Las aplicaciones farmacológicas más importantes de estos análogos son: prevención de úlcera gástrica, mantenimiento del conducto arterial abierto en el recién nacido, inducción del parto, expulsión del feto muerto, inducción de aborto, circulación extracorpórea (derivación, diálisis, hemoperfusión) en isquemia de los miembros inferiores y embolia pulmonar.<sup>17-19</sup>

### 4.1. Prostaglandina E<sub>1</sub>

#### a) Alprostadil (prostavasin, prolisina vr)

Fue recientemente aprobado para la utilización en pacientes con enfermedad oclusiva grave de las arterias periféricas. Está indicado para mantener abierto el conducto arterial en niños nacidos con defectos cardíacos congénitos, y que dependen de la apertura del conducto para sobrevivir hasta que sea realizada la cirugía paliativa. La dosis inicial ordinaria es de 50-100 ng/kg/min en infusión intravenosa (IV), y a continuación se reduce lo más posible la dosis, pero se mantienen los efectos deseados. En recién nacidos, las reacciones adversas más frecuentes son la producción de rubor, apnea, hipotensión, bradicardias o taquicardias, fiebres y convulsiones. También se han descrito casos de paro cardíaco, edema, diarreas, coagulación intravascular diseminada y trastornos motores de origen nervioso. La mayoría de estos efectos desaparecen con rapidez al suspender el tratamiento. En estadios graves de la enfermedad de Raynaud se

han utilizado con éxito las infusiones de PGE1 (alprostadil) en dosis de 0,1 µg/kg/min.<sup>19-25</sup>

Impotencia: alprostadil intracavernoso (Caverject®): una simple dosis de PGE1 aplicada es muy efectiva para inducir erección artificial del pene en casos de disfunción eréctil. El único efecto colateral notificado ha sido la sensación quemante.<sup>19-25</sup>

#### b) Misoprostol (Cytotec®)

Análogo sintético de la PGE1, empleado en el tratamiento de las lesiones erosivas gastrointestinales. Se administra por vía oral en el control de la úlcera gastroduodenal (200 µg, 4 veces al día durante un período de 4-8 semanas) o en la prevención de las lesiones gastrointestinales provocadas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) -- 200 mg de 2 a 4 veces al día--. A estas dosis, tienen un efecto inhibitorio de la secreción ácida gástrica y protector de la mucosa. La inducción de diarrea es su efecto adverso más frecuente; también se ha descrito la aparición de náuseas, cefaleas, vértigos y dolor abdominal. Por sus efectos uterinos, no debe administrarse en mujeres embarazadas o con posibilidades de quedar embarazadas durante el tratamiento con misoprostol.

El misoprostol (análogo de PGE1) y el enprostil (análogo de PGE2) tienen vida media más prolongada que las PGE2. El misoprostol es un derivado de PGE, que administrado a dosis farmacológicas inhibe la secreción ácida, regula el flujo sanguíneo local y tiene actividad citoprotectora sobre la mucosa gástrica, estimulando la secreción de bicarbonato y moco y protegiendo de los efectos nocivos de los AINE. Este derivado sintético de PGE puede cicatrizar las úlceras pépticas duodenales con similar eficacia que los antagonistas H2 de la histamina. En países como Francia e Inglaterra, se usa el misoprostol combinado con un antiprogéstágeno (la mifepristona) para producir el aborto. 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.<sup>19-25</sup>

#### 4.2. Prostaglandina E2: dinoprostona

Es empleada terapéuticamente como agente oxitócico en la inducción de parto, expulsión del feto muerto, tratamiento de la mola hidatiforme y aborto espontáneo. Se administra por vía oral (0,5 mg como dosis inicial, continuada con 1-1,5 mg/hora cada hora hasta una dosis terapéutica máxima de 4-5 mg) o por vía IV (250-500 ng/min durante 30-60 min, manteniendo o elevando la dosis según la respuesta hasta un máximo de 4 mg/min). Para expulsar el feto muerto y retenido, se puede comenzar con 5 µg/min por vía IV y se aumenta la dosis si es necesario, a intervalos de 60 minutos de acuerdo a la respuesta uterina. Su administración endocervical (0,5 mg en 2,5 ml de solución salina) se ha generalizado como agente facilitador de la maduración del cuello en pacientes con condiciones desfavorables para la inducción. También se emplea la dinoprostona en la provocación de abortos durante el primero y el segundo trimestres del embarazo, con la administración en dosis elevadas por la vía intra o extraamniótica. Cuando se administra por vía IV puede aparecer irritación local, eritema, pirexia y leucocitosis; estas manifestaciones revierten al cesar el tratamiento. Puede potenciar los efectos de la oxitocina, y se recomienda no emplear ambas sustancias de forma simultánea sin un adecuado control de la actividad uterina. En algunos casos su empleo en dosis altas para provocar abortos, ha ocasionado rotura uterina o desgarro cervical. También debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de glaucoma o asma.<sup>19-25</sup>

#### 4.3. Prostaciclina: epoprostenol

Se trata de una prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) de síntesis empleada como alternativa a la heparina en la diálisis renal cuando existe un elevado riesgo de problemas hemorrágicos, o en las distintas técnicas de circulación extracorpórea, por su potente actividad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria. Su uso está limitado a hospitales, y se administra como perfusión IV continua (5 ng/kg/min antes de la diálisis y durante toda la duración de esta). Sus efectos adversos más frecuentes son la aparición de cefaleas y síntomas gastrointestinales.<sup>19-25</sup>

#### 4.4 Latanoprost (Xalatan®)

Es un nuevo agente antiglaucomatoso, análogo de la prostaglandina F<sub>2a</sub>, de segunda línea como hipotensor ocular. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó este fármaco para ser utilizado como antiglaucomatoso, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular, que no reaccionaban o toleraban otros tratamientos. Se utiliza en forma tópica ocular una vez al día, y se recomienda su uso nocturno.

Efectos adversos: aumento de la pigmentación del iris sobre todo en tratamientos prolongados. En 5-15 % de los casos se observó hiperemia conjuntival, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, ardor, prurito y queratopatía epitelial.<sup>19-25</sup>

## CONCLUSIONES

Las prostaglandinas tienen efectos bien conocidos sobre el músculo liso, las plaquetas, el sistema nervioso central, las terminaciones nerviosas posganglionares autonómicas, las terminaciones nerviosas sensoriales, los órganos endocrinos, el sistema digestivo y el tejido adiposo. Al respecto, las aplicaciones farmacológicas más importantes son: prevención de úlcera gástrica, mantenimiento del conducto arterial abierto en el recién nacido, inducción del parto, expulsión del feto muerto, inducción de aborto, circulación extracorpórea en isquemia de los miembros inferiores y embolia pulmonar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Funds Dissemination Committee. FDC Reports. The Pink Sheet. 1995 Mar 6; 57: 16.
2. Funds Dissemination Committee. FDC Reports. The Pink Sheet. 1995 May 29; 57: 8-9.
3. Frölich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. Trends Pharmacol Sci. 1997; 18(1): 30-4.
4. Goodman and Gilman's las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 1988. p. 601-6.
5. Gilman AG, Rall TW, Nies AS. Goodman and Gilman's las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 1988.
6. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). Pharmacol Rev. 1994; 46(2):157-203.

7. Melmon KL, Morrelli H, Hoffman BB, Neirenberg D. Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology: Basic Principles of Therapeutics. 3 ed. New York: McGraw-Hill Professional; 1992.
8. Clark WG, Brater GD, Johnson AR. Goth. Farmacología Médica. Saint Louis: Mosby; 1993.
9. Smith CM, Reynard AM. Farmacología. Buenos Aires: Editora Médica Panamericana; 1993.
10. Rang HP, Dale MM. Farmacología. New York: Churchill Livingstone; 1992.
11. Velazco A, Lorenzo P, Serrano JS, Andrés Trelles F. Farmacología. 16 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 1993.
12. Yaffe SF, Aranda, JV. Pediatric Pharmacology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992.
13. Dukes MN. Meyler's side effects of drugs. 12 ed. Ámsterdam: Elsevier Science; 1992.
14. Litter M. Farmacología experimental y clínica. Buenos Aires: El Ateneo; 1986.
15. Harrinson TR. Principios de medicina interna. 16 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
16. Esplugues JV, Barrachina MD, Beltrán B, Calatayud S, Whittle BJR, Moncada S. Inhibition of gastric acid secretion by stress: a protective reflex mediated by cerebral nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93: 14839-44.
17. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. Annu Rev Physiol. 1995; 57: 683-706.
18. Giles H, Leff P. The biology and pharmacology of PGD<sub>2</sub>. Prostaglandins. 1988; 35(2): 277-300.
19. Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. Biochim Biophys Acta. 1996; 1299(1): 125-140.
20. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. Ann Intern Med. 1994; 120(3): 227-37.
21. Morrow JD, Robert LJ. The isoprostanes. Current knowledge and directions for future research. Biochem Pharmacol. 1996; 51(1): 1-9.
22. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. Am J Physiol. 1992; 263(2): 181-191.
23. Wise H, Jones RL. Focus on prostacyclin and its novel mimetics. Trends Pharmacol Sci. 1996; 17(1): 17-21.

24. Volkow ND. Los medicamentos de prescripción: abuso y adicción [citado 3 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/los-medicamentos-de-prescripcion-abuso-y-adiccion/nota-de-la-directora>
25. Pérez Hernández BG. Reacciones adversas a los medicamentos y adicción a otras sustancias. En: Morón Rodríguez FG, Levy Rodríguez M. Farmacología General. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 70-89.

Recibido: 19 de marzo de 2014.

Aprobado: 15 de mayo de 2014.

*Jesús Fernández Duharte.* Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [jesusf@hospclin.scu.sld.cu](mailto:jesusf@hospclin.scu.sld.cu)