



EFFECTO DE LA PROSTAGLANDINA E1 SOBRE LAS ACCIONES AGUDAS DEL ETANOL INDUCIDAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE RATONES CD1

Volkmar Wanzke-del Angel^a, Cynthia Larios-Mejia^a, Sergio Miranda-Sanchez^{**}, Alfonso Ernesto Cabildo-Flores^a, Felipe Chavelas-Ochoa^a, Miguel Luján-Estrada^{**}.

^{**} Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, U.N.A.M.
^a Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

RESUMEN

La elevación de las concentraciones cerebrales de prostaglandinas (PGs) posterior a la administración de etanol por vía oral en ratones y la atenuación de los efectos inducidos por el mismo por la administración simultánea de antiinflamatorios no esteroideos, sugiere la participación de las PGs en algunos de los efectos agudos del etanol, tales como la hipnosis y la incoordinación motora. El objetivo de este trabajo fue estudiar la participación de la prostaglandina E1 (PGE1) administrada por vía intracerebroventricular en la hipnosis, la hipotermia y la bradipnea inducidas por el etanol. Los resultados del análisis de varianza demostraron que la PGE1 potencia la bradipnea inducida por etanol (respuesta máxima a los 64 min), así como la incidencia y duración de la hipnosis (52.38% vs. 28% y 32.3 min vs. 15 min, respectivamente). La PGE1 disminuye la latencia de la hipnosis (3.1 min vs. 8 min) y atenúa la hipotermia (respuesta máxima a los 32 min) ($p < 0.05$). Nuestros resultados sugieren que la PGE1 participa en la hipnosis y bradipnea inducidas por etanol, sin tener efecto sobre la hipotermia.

Este es además un primer reporte sobre la acción central de la PGE1 sobre la frecuencia respiratoria.

ABSTRACT

An increment of prostaglandins brain concentrations after oral administration of ethanol in mice and the attenuation of its effects by simultaneous administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, suggests the participation of prostaglandins in some of the ethanol acute effects, like hypnosis and motor incoordination. The purpose of this study was to evaluate the participation of prostaglandin E1 directly administered in the brain ventricles in the hypnosis, hypothermia and bradypnea induced by ethanol. The results of the analysis of variance indicated that PGE1 enhanced ethanol-induced bradypnea (peak effect at 64 min), percent response and duration of hypnosis (52.38% vs. 28% and 32.3 min vs 15 min, respectively). PGE1 decreased latency of hypnosis (3.1 min vs. 8 min) and attenuated hypothermia (peak response at 32 min) ($p < 0.05$). These results suggest that PGE1 participates in ethanol-induced hypothermia and bradypnea but does not contribute to ethanol-induced hypothermia.

This is also a first report of the central action of PGE1 on respiratory frequency.

INTRODUCCIÓN

Se ha reportado una elevación de las concentraciones cerebrales de prostaglandinas (PGs) posteriormente a la administración aguda de etanol por vía oral en ratones (1). En vista de que tanto el cerebro del ratón como el del humano son capaces de producir PGs (2), esta observación ha dado origen a la hipótesis de

que las PGs participan en algunos de los efectos agudos inducidos por el etanol, tales como la hipnosis y la incoordinación motora (3). La atenuación de estos efectos por la administración simultánea de etanol y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ha venido a apoyar esta hipótesis (4). Sin embargo, existen todavía resultados controversiales que dificultan la comprensión



del papel que juegan las PGs en las acciones centrales agudas del etanol; Zbigniew reporta un incremento, mientras que Susuky describe un decremento en la duración de la hipnosis inducida por etanol cuando se empleó un AINES como pretratamiento (5,6). Se ha podido asociar un grupo de PGs a algunos efectos crónicos del etanol: niveles elevados de PGE2 y de tromboxano B2 (metabolito del tromboxano A2) han sido detectados en pacientes alcohólicos con patrones de conducta agresiva y que han intentado el suicidio (7,8). Una asociación de este tipo no se ha establecido para los efectos agudos del etanol. De hecho no se sabe qué PG en particular puede ser considerada como responsable de alguno de los efectos inducidos por el etanol. El propósito de este trabajo consiste en estudiar la posible participación de la PGE1 en la hipnosis, la hipotermia y la bradipnea inducidas por el etanol en un modelo animal.

OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia, la latencia y la duración de la hipnosis posterior a la administración conjunta de etanol oral (VO) y PGE1 vía intracerebroventricular (ICV).
2. Medir la hipotermia y la bradipnea producidas después de la administración simultánea de etanol VO y PGE1 ICV.

HIPÓTESIS

La PGE1 incrementa la hipnosis y la bradipnea inducidas por el etanol, disminuyendo la hipotermia producida por éste.

MATERIAL Y MÉTODO

Se emplearon ratones CD-1 machos de 20-30g de peso, expuestos a ciclos de luz/oscuridad, de 12 x 12 horas con libre acceso a alimento y agua.

Se dividieron los animales en 5 grupos de 15 sujetos cada uno para recibir los siguientes tratamientos:

- Grupo I: Etanol y PGE1 (ET/PGE1);
- Grupo II: Etanol y vehículo de PGE1 (ET/VE);
- Grupo III: Solución salina al 0.9% y PGE1 (SS/PGE1);
- Grupo IV: Solución salina al 0.9% y vehículo de PGE1 (SS/VE);
- Grupo V: Grupo control expuesto únicamente a manipulación (sometidos a mediciones de temperatura rectal y frecuencia respiratoria) sin recibir ningún fármaco o vehículo.

El etanol se administró a una dosis de 4.36 g/kg de peso (dosis efectiva 90) a un volumen de 10 ml de solución/kg de peso. La PGE1 se administró a una dosis de 1µg/Kg de peso, en un volumen total de 10µl. El etanol y la solución salina se administraron por vía oral y la PGE1 y su vehículo (etanol al 10% en agua) por vía intracerebroventricular según el método descrito por Haley y Mc Cormick. La administración de PGE1 fue realizada inmediatamente después de la ingesta de etanol.

El principio de la hipnosis se definió como la pérdida del reflejo de enderezamiento; el final de ésta, como la capacidad de recuperar tres veces consecutivas la facultad de sostenerse sobre sus 4 patas.

La temperatura rectal se midió con un teletermómetro YSI, y la frecuencia respiratoria en una cámara semicerrada conectada por medio de un transductor de presión a un polígrafo, modelo 7D Grass. La velocidad de desplazamiento del papel de registro, para la frecuencia respiratoria se fijó a 10mm/s. El animal no permaneció más de 1 minuto en la cámara.

Las mediciones de temperatura y frecuencia respiratoria se realizaron antes del tratamiento (0 minutos) y a los 2, 4, 8, 16, 32, 64, 68, 76, 92 y 124 minutos posteriores a éste.

Los resultados fueron evaluados mediante el análisis de varianza Anova. Una $p < 0.05$ fue considerada como significativa.

RESULTADOS

Sólo se obtuvo hipnosis en los grupos ET/PGE1 y ET/VE.

La PGE1 aumentó la incidencia de hipnosis inducida por el etanol (52.38% vs. 25%) (Figura 1), la duración de la misma (32.3 min. vs. 20.5 min) (Figura 2) y redujo la latencia de la hipnosis (3.1 min vs. 8 min) (Figura 3), respectivamente.

Ni la PGE1 administrada en la ausencia de

etanol (grupo PGE1/ET) ni el vehículo de PGE1 (grupo VE/SS) fueron capaces a la dosis empleada de inducir hipnosis.

El grupo ET/VE desarrolló una hipotermia estadísticamente significativa en relación a los demás grupos, según el análisis de varianza Anova ($p < 0.05$), con una respuesta máxima a los 64 min postratamiento (Figura 4).

La PGE1 atenuó la hipotermia inducida por el etanol. No se desarrolló una hipotermia estadísticamente significativa en el grupo

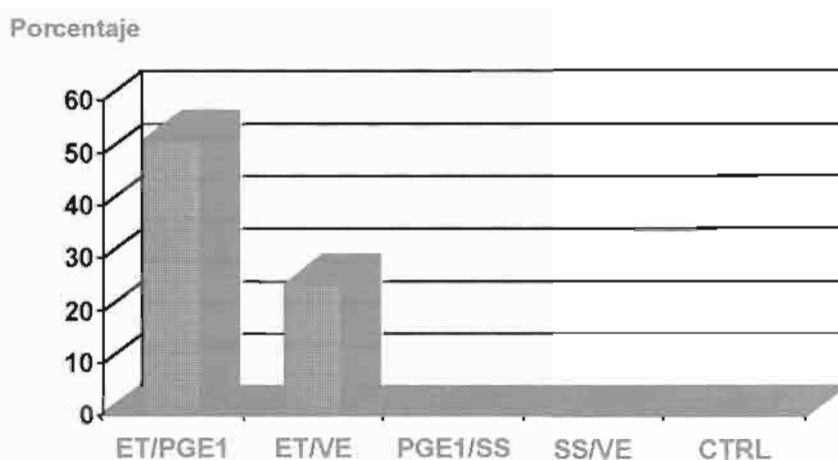


Figura 1. Incidencia de la Hipnosis.

La PGE1 aumentó la incidencia de la hipnosis inducida por etanol en los grupos ET/PGE1 y ET/VE (52.38% vs. 25%).

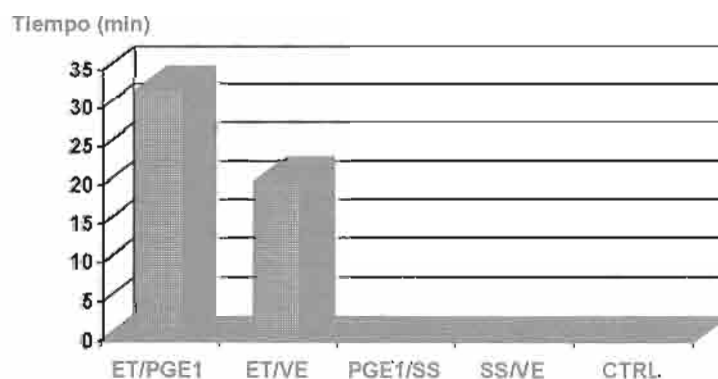


Figura 2. Duración de la Hipnosis.

La PGE1 aumentó la duración de la hipnosis inducida por etanol en los grupos ET/PGE1 y ET/VE (32.3 min vs. 20.5 min)



PGE1/SS o en el grupo control ($p > 0.05$). (Figura 4).

Se obtuvieron en los grupos ET/VE y ET/PGE1, durante la primera y segunda horas, respectivamente, las frecuencias respiratorias más bajas (Figura 5). No hay sin embargo, diferencias significativas entre estos dos grupos. La bradipnea desarrollada en los grupos PGE1/SS, VE/SS y control no es estadísticamente significativa según el Anova (Figura 5).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los ácidos grasos esenciales (AGE) constituyen un importante componente de las membranas celulares y del cerebro. Los AGE pueden influir sobre la conducción nerviosa, la liberación de neurotransmisores y sobre la acción de los mismos (3). Una alteración generada por el etanol sobre el metabolismo de los AGE que pudiera traducirse en un aumento en la síntesis de PGs, podría por lo tanto, explicar en parte alguno de los efectos agudos

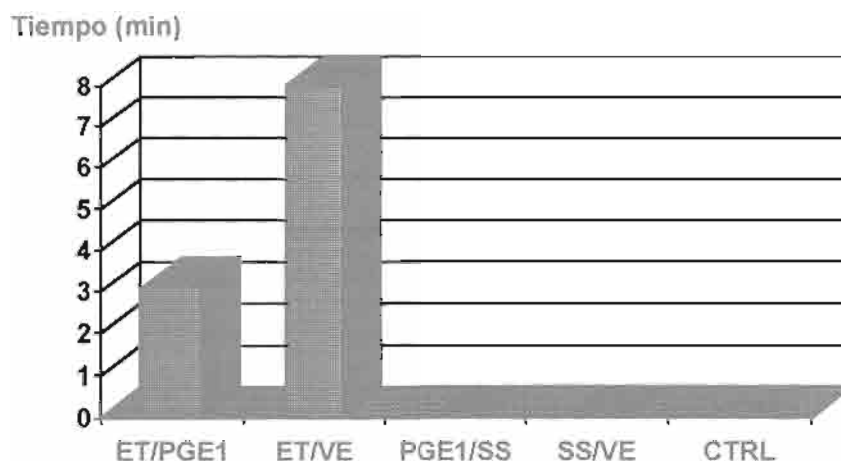


Figura 3. Latencia de la Hipnosis.

La PGE1 redujo la latencia de la hipnosis en los grupos ET/PGE1 y ET/VE 3.1 min vs. 8 min)

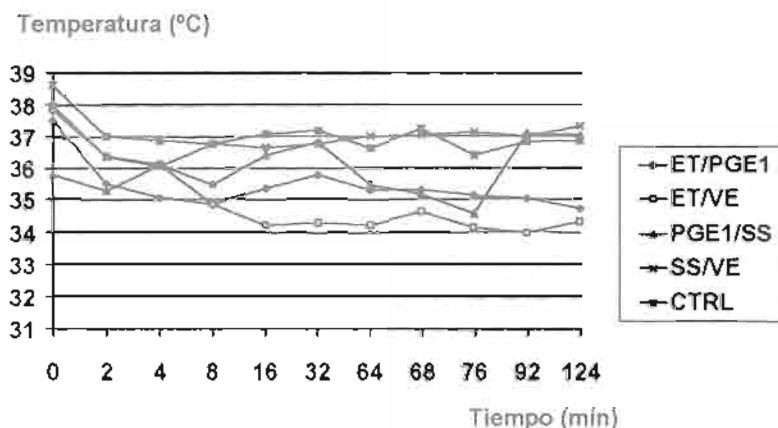


Figura 4. Temperatura Rectal.

El grupo ET/VE desarrolló una hipotermia significativa, al contrario de los grupos PGE1/SS y el CTRL. La PGE1 atenuó la hipotermia inducida por etanol.

del etanol sobre el sistema nervioso central (SNC), cuando se le administra de manera aguda, como son la hipnosis y la incoordinación motora. Sin embargo, el establecer una relación entre la elevación de PGs en el SNC posteriormente, a la ingesta aguda de etanol y los efectos observados, no dan suficiente información acerca del papel específico que cada PG elevada juega en las acciones centrales del etanol. Esto es importante si se toma en cuenta que las PGs tienen la capacidad de generar efectos muy variados que incluso pueden ser opuestos entre sí. Por ejemplo, en tanto que la PGI₂ inhibe la agregación plaquetaria, el tromboxano A₂ la estimula. Por lo tanto, las acciones centrales del etanol en las que participan las PGs, pueden ser el resultado de una interacción entre los diferentes efectos que éstas generen. Por lo anterior, es importante señalar que los efectos agudos del etanol no deben ser atribuidos sistemáticamente a la PG que muestre la más importante elevación de concentraciones cerebrales. Se ha encontrado que el etanol aumenta la conversión del ácido dihomogammalinolénico (metabolito del ácido linoléico) en PGE₁ (9). Sin embargo las PGs de la serie E no son las que normalmente se producen en mayor cantidad en el cerebro de los roedores (2). Por lo anterior y debido a que la PGE₁ es la PG de mayor capacidad termogénica, la hipotermia inducida por el etanol no debería atribuirse a la elevación de PGE₁.

Nuestros resultados comprueban que la PGE₁ no participa en este efecto del etanol y es incluso capaz de atenuarlo. Es probable que la dosis empleada supere por mucho a los niveles de PGE₁ que se establecen en el SNC del animal de experimentación después de la ingesta aguda de etanol, y explique las diferencias entre los grupos ET/PGE₁ y ET/VE.

Existe controversia en considerar a la hipnosis inducida por el etanol como un efecto mediado por PGs. Si este efecto es específico de la acción de un ácido graso, entonces toda evidencia que lo señale así, apoyaría la participación de las PGs en la acción hipnótica del etanol.

La administración de un precursor de las PGs, el ácido araquidónico, aumenta el efecto hipnótico del etanol; en cambio la administración de un ácido graso que no es capaz de entrar en la síntesis de PGs, el ácido 11,14,20 eicosatetraenoico, no generó un aumento de la hipnosis inducida por el etanol (10).

Nuestros resultados muestran que la PGE₁ aumenta claramente el efecto hipnótico del etanol. Sin embargo, no podemos afirmar que en el caso del ratón esta PG sea la principal responsable de la hipnosis observada. Para aclarar este punto sería necesario en el futuro medir los niveles alcanzados de PGs en el SNC posteriormente a la ingesta aguda de etanol.

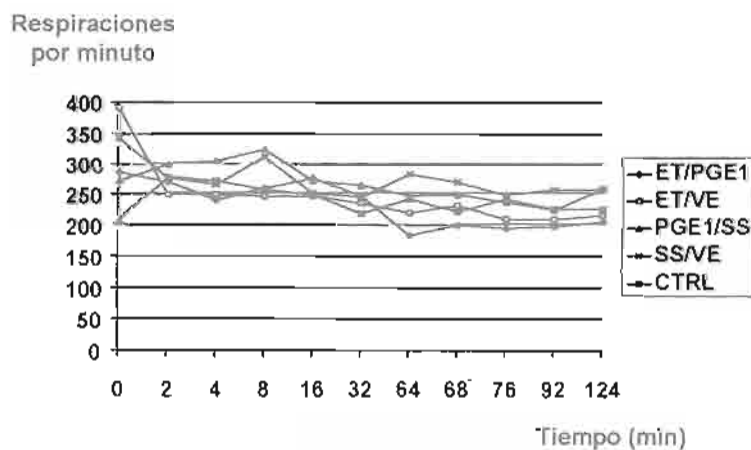


Figura 5. Frecuencia Respiratoria.

En los grupos ET/VE y ET/PGE₁ se obtuvieron las frecuencias respiratorias más bajas en la 1a y 2a horas sin diferencia significativa entre ambas.



La inhalación o la administración por vía endovenosa de PGs se ha traducido en broncoconstricción y/o edema de la mucosa respiratoria que producen una disminución en la frecuencia respiratoria de los animales de experimentación (2). El mecanismo de acción propuesto consiste en un aumento de la fase expiratoria de la respiración producida por los efectos locales de las PGs sobre la mucosa respiratoria y la musculatura de las vías respiratorias. Sin embargo, no se reportan en estos trabajos los efectos de la administración de PGs por una vía diferente de la endovenosa o la inhalación. Nosotros reportamos un efecto bradipnéico de PGE1 cuando es administrada por vía intracerebroventricular. La bradipnea inducida en el grupo PGE1/ET no llega a ser lo suficientemente importante para establecer una diferencia estadísticamente significativa con la bradipnea inducida en el grupo ET/VE; sin embargo es de notar que durante la segunda hora ET/PGE1 presentó valores de frecuencia respiratoria menores de los del grupo ET/VE. Probablemente al aumentar las dosis empleadas en futuros experimentos, pueda demostrarse o descartarse la participación de la PGE1 en el efecto bradipnéico del etanol.

Este es un primer reporte de acción central y no local de la PGE1 sobre la frecuencia respiratoria.

REFERENCIAS

1. Anton, *et al.* Central Nervous System, Prostaglandins and Ethanol. *Alc Clin Exp Res* 1987; 11(1):143-146.
2. Abdel -Halim, *et al.* Regional and species differences in endogenous prostaglandin biosynthesis in brain homogenates. *Prostaglandins* 1979; 17:189-197.
3. Pediconi, *et al.* Effects of acute and chronic ethanol administration on thromboxane and prostacyclin levels and release in rat brain cortex. *Prostaglandins* 1985; 30: 313-322.
4. George, *et al.* Prostaglandin Synthetase Inhibitors antagonize the depressant effect of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 10: 865-869.
5. Zbigniew, *et al.* A Comparison of Central Actions of Prostaglandins A1, E1, E2, F1 Alpha, and F2 Alpha in the rat. *Psychopharmacology* 1984; 84(1):95-102.
6. Susuky, *et al.* Relationships Between Ethanol-Sleep and Aspirin, Indomethacin or PGE2 in inbred rats. *Arukokuro Kenkyuoto Yabutsu Ison* 1989; 25(6):662-668.
7. Mac Murray, *et al.* Prostaglandin Synthesis among Alcoholic Suicide Attempters. *Neuropsychobiology* 1987; 17(4):468-475.
8. Wirkkunen. Plasma Phospholipids Essential Fatty Acid and Prostaglandin in Alcoholic, Habitually violent impulsive Offenders. *Me Biol Psychiatry* 1987; 22(9): 902-906.
9. Horrobin D., *et al.* Essential Fatty Acids, Prostaglandins, and Alcoholism: An Overview. *Alc Clin Exp Res* 1987; 11(1):2-8.
10. Hollingsworth, *et al.* Sedation Produced by Prostaglandins is not a non specific Fatty Acid Effect. *Psychopharmacology* 1984; 84: 423-425.