

PROSTAGLANDINAS, ENDOPEROXIDOS, TROMBOXANOS Y LEUCOTRIENES

Dr. RODRIGO YEPEZ M.

*Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Central del Ecuador*

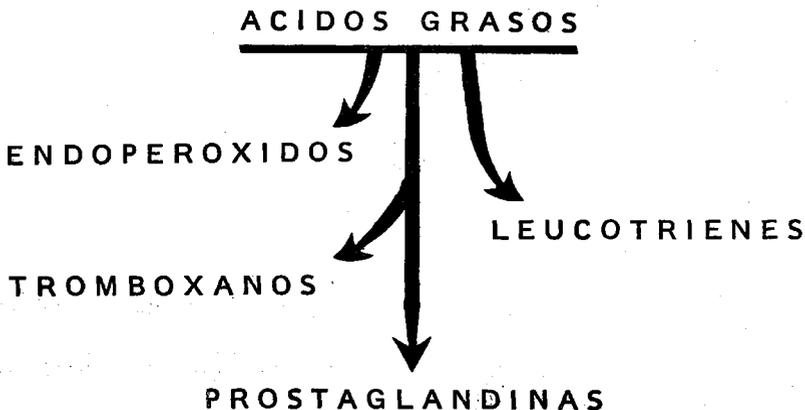
RESUMEN

Es muy notable el interés que ha surgido en los últimos años en torno a un grupo de sustancias emparentadas químicamente con los ácidos grasos. Estas sustancias denominadas prostaglandinas tienen un gran potencial terapéutico y su utilización en una variedad de problemas clínicos está virtualmente descubriéndose. Es igualmente muy grande la expectativa que se ha creado en el mundo científico con relación a otras sustancias asociadas igualmente a los ácidos grasos y a las que se les conoce como endoperoxidos, tromboxanos y leucotrienes. No es poca la confusión existente en cuanto al origen, bioquímica y funciones biológicas de estos compuestos. Esta revisión es un esfuerzo pedagógico para sistematizar el conocimiento existente y para facilitar a los estudiantes el acceso a la riquísima y múltiple información disponible. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 8: 163, 1983).

De modo general se debe partir de un concepto: endoperoxidos (Ep), prostaglandinas (Pg), tromboxanos (Tx) y leucotrienes (Lt), son sustancias que derivan de los ácidos grasos a

través de procesos metabólicos catalizados por sistemas enzimáticos específicos, según se establece en el cuadro 1.

Cuadro 1. *Fuente de origen de endoperoxidos, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienes.*



El ácido graso que se libera de los fosfolípidos de membrana es el ácido araquidónico,

cuya estructura se muestra a continuación:

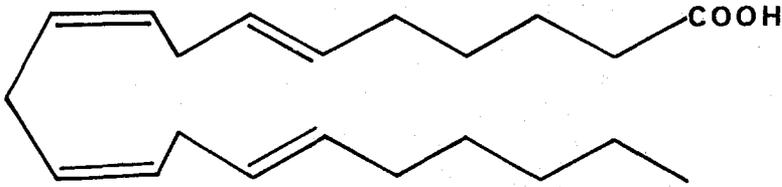


Figura 3. *Ácido Araquidónico*

El ácido araquidónico se sintetiza en el organismo a partir del ácido linoleico. Este es un ácido graso esencial; esto es: no puede ser sintetizado en las células y por consiguiente debe ser provisto necesariamente con la dieta. El ácido linoleico, cuya estructura se muestra en la figura 4, está presente en concentraciones elevadas en los aceites comestibles de origen vegetal: aceites de maíz, de soya, de maní, pero no en el aceite de oliva.

co, se presenta en el cuadro 2.

Otros ácidos grasos dan origen a otras prostaglandinas: así, del ácido dihomolinoleico se forman las prostaglandinas E-1 y F-1. A partir del ácido 5,8,11,14,17 eicosa-pentaenoico se constituyen las prostaglandinas E-3 y F-3.

A partir de las Pg E-1, E-2, E-3, F-1, F-2 y F-3, llamadas también prostaglandinas

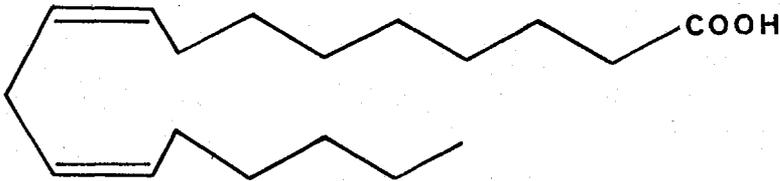


Figura 4. *Ácido Linoleico*

Es el ácido araquidónico el precursor de los endoperóxidos los cuales a su vez dan origen a las prostaglandinas D-2, E-2, F-2-alfa e I-2. Esta última conocida también como prostaciclina. También a partir de los endoperóxidos se forma el tromboxano A-2.

Igualmente el ácido araquidónico es el precursor de los leucotrienes: LtA-4, LtB-4, LtC-4, LtD-4 y LtE-4.

Una síntesis esquemática del origen de endoperóxidos, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienes, a partir del ácido araquidóni-

primarios, se forman las prostaglandinas de las series A y B.

Los Endoperóxidos

Se conocen también como prostaglandinas G-2 y H-2, aunque ahora se prefiere denominarlos endoperóxidos 2 y 3, respectivamente. Su estructura se muestra en la figura 5.

Samuelsson (1) sugirió que los endoperóxidos eran eslabones metabólicos entre los ácidos grasos y las prostaglandinas. Ocho años más tarde fueron aislados los endoperóxidos 2 y 3, a los que se llamó PgG-2 y PgH-2, para

Cuadro 2. Origen de endoperóxidos, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienes a partir del ácido araquidónico.

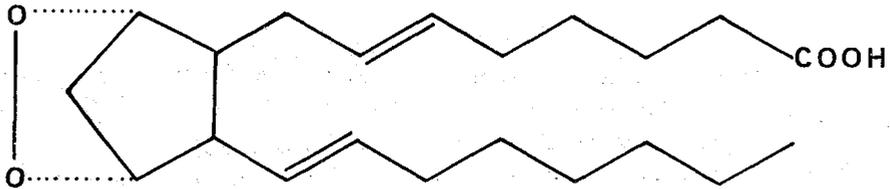
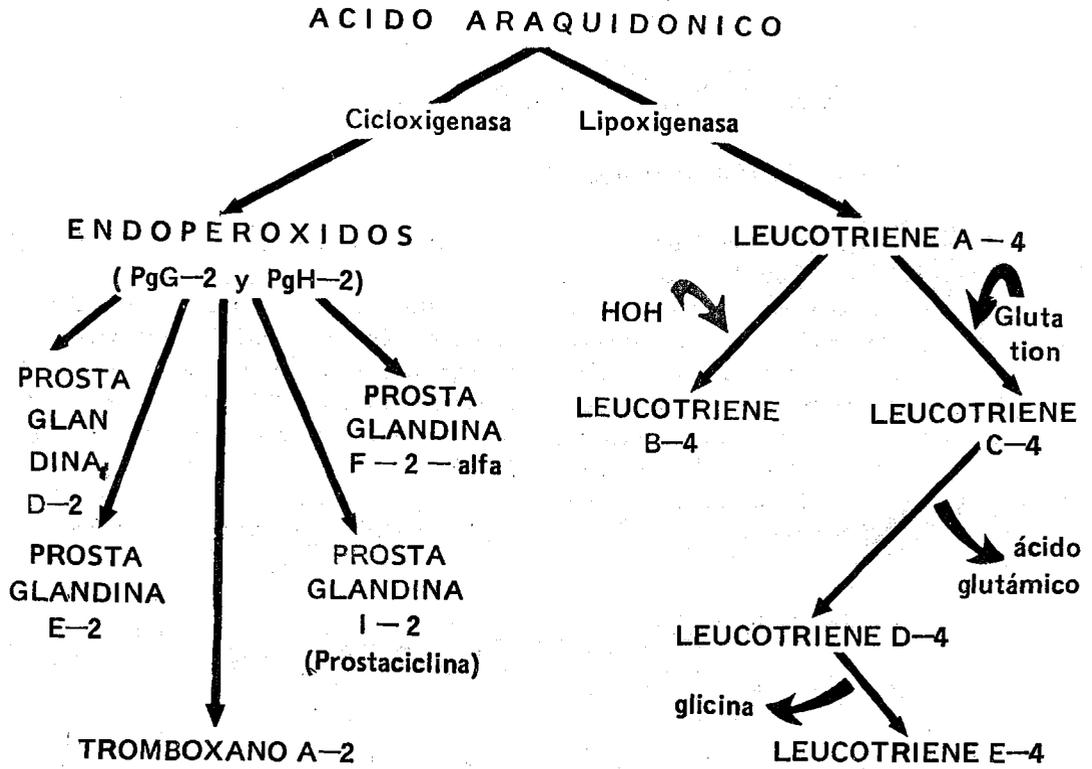


Figura 5. Endoperóxido cíclico.

continuar con la nomenclatura alfabética que se inició cuando se descubrieron las dos primeras prostaglandinas: la E y la F. Fue Hamberg (2,3) quien demostró que PgG-2 y PgH-2

eran efectivamente precursores de prostaglandinas.

El ácido araquidónico, fuente de origen de los endoperóxidos, con la participación de

oxígeno molecular y en presencia de la enzima ciclo-oxigenasa es convertido en los endoperóxidos cíclicos 2 y 3.

Los endoperóxidos han atraído gran atención debido a sus propiedades biológicas: sus efectos sobre la musculatura bronquial y vascular han sido considerados de mayor importancia que los que ejercen las propias prostaglandinas; además, los endoperóxidos provocan una rápida y aún irreversible agregación de las plaquetas, según lo establecido por Hamberg (4).

Descubrimientos posteriores han demostrado que algunos de los efectos biológicos, inicialmente atribuidos a los endoperóxidos, pueden deberse, al menos en parte, a sus metabolitos: el tromboxano y la prostaciclina.

Las Prostaglandinas

Según se estableció en el cuadro 2, a partir de los endoperóxidos y por acción de sintetasas específicas se forman las prostaglandinas biológicamente activas, denominadas D-2, E-2 y F-2-alfa. Estas, conjuntamente con la PGI-2, son seguramente las prostaglandinas más ampliamente estudiadas. Sin embargo, existen otras prostaglandinas, que con las mencionadas comparten una estructura molecular común y propiedades similares. En consecuencia se hace necesaria una revisión general y sistemática sobre este tema.

El nombre de prostaglandina fue dado por Von Euler (5) a un factor encontrado en el líquido seminal humano. Este ginecólogo sueco pensó que tal factor activo era secretado por la glándula prostática (6) de donde el nombre de prostaglandina.

Actualmente se sabe que el líquido seminal humano es el fluido más rico en prostaglandinas y que éstas provienen de las vesículas seminales y no de la próstata. El endometrio, el pulmón, el riñón, el cerebro, las células sanguíneas, contienen también cuantías importantes de prostaglandinas.

Pocos años antes de los estudios de Von Euler, en 1930, Kurzrok y Lieb (7), experimentando con líquido seminal humano fresco, aplicado a bandas de útero humano, provo-

caron unas veces relajación y otras veces contracción de esta musculatura. Por la misma época, 1935, Goldblatt (8) en Inglaterra demostró que el factor prostaglandínico, a más de tener una notable actividad estimulante sobre la musculatura lisa, disminuía también la presión arterial.

No fue sino hasta la mitad del siglo cuando Bergstrom (9) postuló que la prostaglandina no era una sustancia única sino que se trataba de un conjunto de varias sustancias emparentadas químicamente con los ácidos grasos. Bergstrom y Sjovall (10) consiguieron el aislamiento en forma cristalina de las dos primeras prostaglandinas a las que denominaron E y F por ser solubles en éter, la primera y en un solvente fosfatado, la segunda.

A partir de entonces se han aislado diversos compuestos relacionados entre sí y se han dilucidado sus estructuras químicas. Cabe destacar los nombres de Bergstrom, Dresler, Ryhage, Samuelsson, Sjovall y Danielsson, como los pioneros, entre otros, de este esfuerzo científico.

Una cantidad tan pequeña de prostaglandina como un nanogramo (un milimicrogramo), puede provocar la contracción o la relajación de algunos grupos musculares, tal como ha sido señalado en la revisión realizada por Naranjo (11).

Según la prostaglandina de que se trate y el sistema orgánico sobre el cual actúe, estos compuestos pueden ser vasodilatadores o vasoconstrictores; pueden incidir en la lipólisis, en la agregación plaquetaria, en la secreción gástrica, según ha sido establecido por Labadie (12), Higgins (13), Anderson (14) y por Loginov (15).

En algunos órganos las prostaglandinas producen efectos semejantes, mientras que en otros producen efectos opuestos. Así, sobre la musculatura lisa intestinal, las prostaglandinas E y F provocan contracción, pero la E genera relajación. Estas diferencias se explican seguramente por la existencia de un mismo receptor para E y F en intestino, mientras que en bronquios, la E actuaría a nivel de un receptor y la F a nivel de otro receptor distinto.

Los trabajos sobre la acción de las prostaglandinas E y F en intestino y bronquios son muy abundantes. Bioquímicos, fisiólogos y farmacólogos interesados en profundizar el tema pueden recurrir a Swatman (16), Butcher (17), Lichtenstein (18), Pike (19), Tauber (20), Makano (21), Frey (22), Kadowitz (23) y Mathe (24).

La presencia de las prostaglandinas en el sistema nervioso central hace pensar que su papel posiblemente va más allá de las funciones correspondientes a la vida vegetativa. Así lo han señalado Homes (25) y Cocceani (26). Desde luego que están ya bien sentadas las aplicaciones terapéuticas de las prostaglandinas en el campo de la ginecología y obstetricia para el

tratamiento de la dismenorrea y de la menorragia; para la inducción de la labor de parto después de la trigésima—novena semana de gestación y para la terminación del embarazo en las primeras semanas. Aparte de estas aplicaciones, las prostaglandinas están encontrando amplio campo de acción en las enfermedades cardíacas y vasculares periféricas; en el asma, en la inflamación, en la respuesta inmune, etc.

Ahora bien, todas las prostaglandinas tienen una estructura molecular similar: están conformadas por una cadena de 20 átomos de carbono, cinco de los cuales forman un anillo en la mitad de la cadena. Esta estructura genérica e hipotética se llama "ácido prostanoico". (Figura 6).

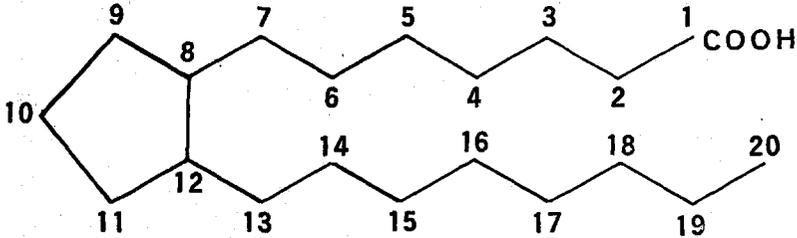


Figura 6. *Acido Prostanico*

Las prostaglandinas tienen una nomenclatura alfabética, pero semisistemática, en razón de que la notación se empezó por las PgE y F, que fueron las primeras en ser descubiertas y que recibieron tal nombre, no precisamente para seguir un cierto orden alfabético, sino porque la una resultó ser soluble en éter y la otra soluble en un solvente fosfatado. De todas maneras se ha continuado con la nomenclatura alfabética y así es como se pueden identificar hasta la fecha las prostaglandinas A, B, D, E, F, I. Samuelsson (27), Anngard (28) y Von Euler (29) han realizado importantes contribuciones en torno a la sistematización de la nomenclatura de estos compuestos.

Las prostaglandinas llevan junto a la letra del alfabeto que las identifica, un número

ro a modo de subíndice y a veces a este último le acompaña una letra del alfabeto griego. El subíndice indica tan sólo el número de enlaces dobles que se encuentran en la molécula 1, 2, 3, etc. La letra griega, si es alfa, señala que los dos grupos OH que existen en el anillo de algunas Pg, se encuentran del mismo lado con respecto al plano del anillo; si la letra es beta, los dos grupos oxhidrilo están en lados opuestos.

Las Pg de las series E y F son muy abundantes y se diferencian entre sí por la estructura del anillo de cinco carbonos, según se aprecia en las figuras 7 y 8.

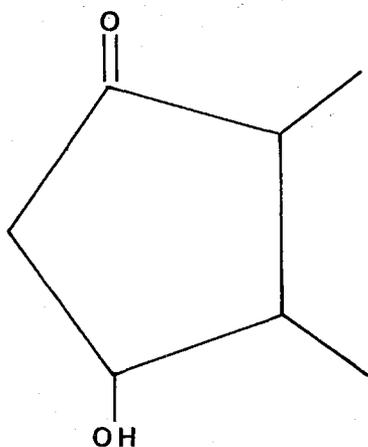


Figura 7 - PgE

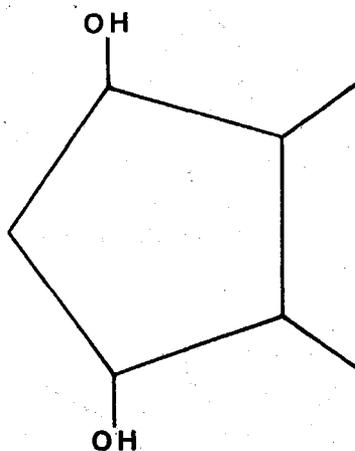


Figura 8 - PgF

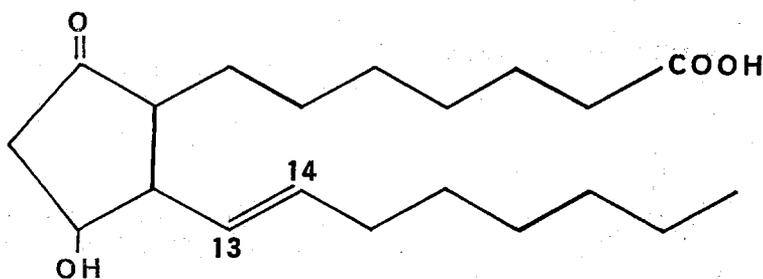


Figura 9. Prostaglandina E-1

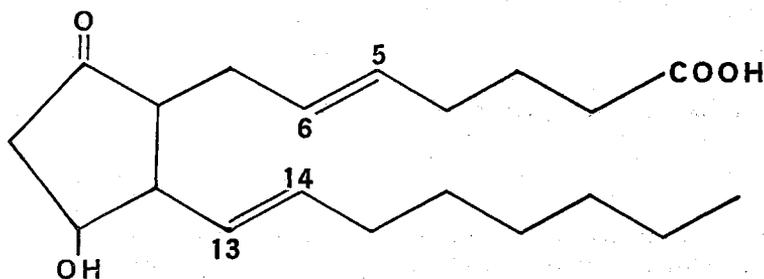


Figura 10. Prostaglandina E-2

Nótese que la PgE-1 tiene un solo doble enlace y que en el anillo de cinco carbonos existe solamente un grupo OH (Fig. 9).

Nótese que la PgE-2 tiene dos enlaces dobles (Fig. 10).

En este caso, la PgF-2-alfa tiene dos enlaces dobles y dos grupos OH colocados del mismo lado del plano del anillo. Existe una PgF-2-beta, sintetizada artificialmente (Fig. 11).

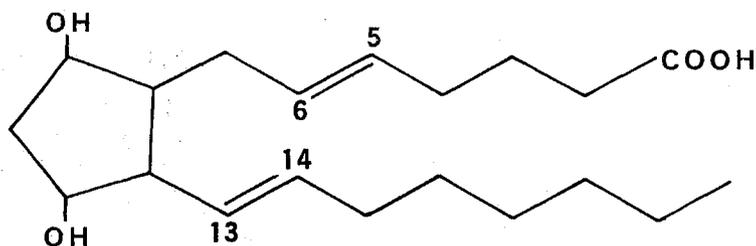


Figura 11 Prostaglandina F-2-Alfa

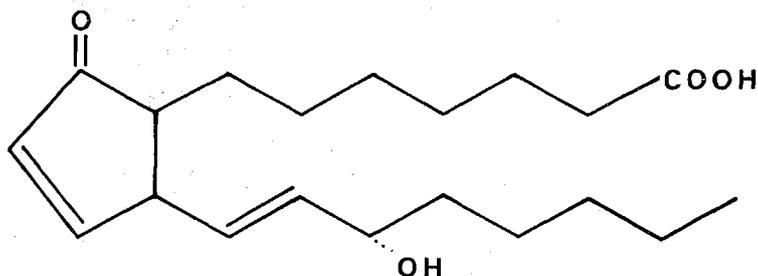


Figura 12. Prostaglandina A-1

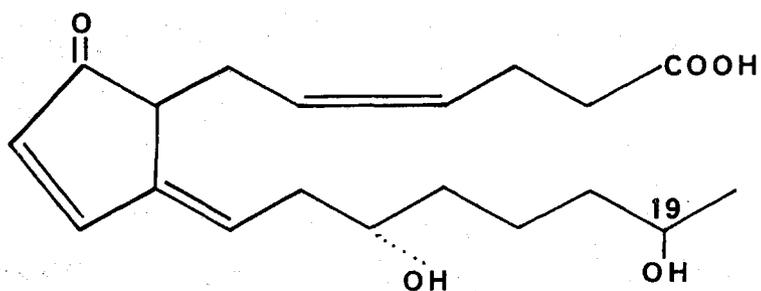


Figura 13. Prostaglandina A-2-19-hidroxi

La serie de prostaglandinas A tiene interés por la actividad que desarrollan a nivel del corazón donde actúan como vasodilatadores coronarios; ejercen también cierta acción vasodilatadora periférica y en consecuencia exhiben efectos hipotensores (30).

Las prostaglandinas de la serie A derivan de las prostaglandinas de la serie E: la PgE-1 da lugar a la PgA-1; la PgF-2-alfa da lugar

a la PgA-2-19-hidroxi.

A continuación se muestran las estructuras de las prostaglandinas A-1 y A-2-19-hidroxi (Figs. 12 y 13).

A su vez, las distintas prostaglandinas de la serie A, son precursores de las prostaglandinas de la serie B. Así, la PgA-1 da origen a la PgB-1; la PgA-2-19-hidroxi forma la PgB-2-19-hidroxi.

Las estructuras de las prostaglandinas B-1 y B-2-19-hidroxi están esquematizadas en las figuras 14 y 15.

Como quedó señalado anteriormente, a partir del ácido araquidónico se forman las prostaglandinas D-2, E-2 y F-2-alfa según lo propuesto en la figura 16.

Tromboxanos

La enzima tromboxano A-2 sintetasa, presente en trombocitos y en pulmones, convierte a la PgH-2 en tromboxano A-2 (TxA-2)

El grupo de investigación de Hamberg demostró (31) que la incubación de los endoperoxidos con plaquetas, da lugar a varios me-

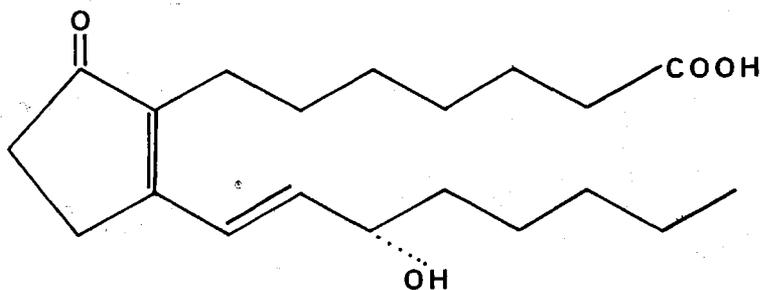


Figura 14. *Prostaglandina B-1*

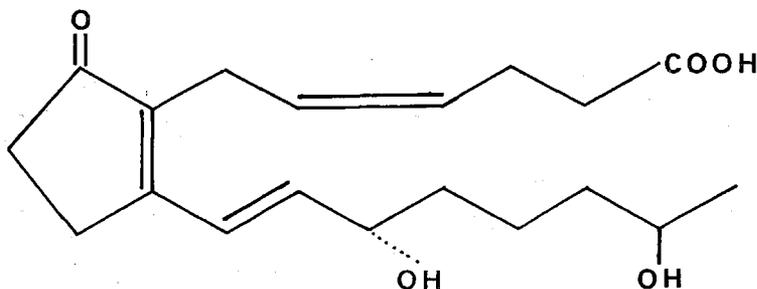


Figura 15. *Prostaglandina B-2-19-hidroxi*

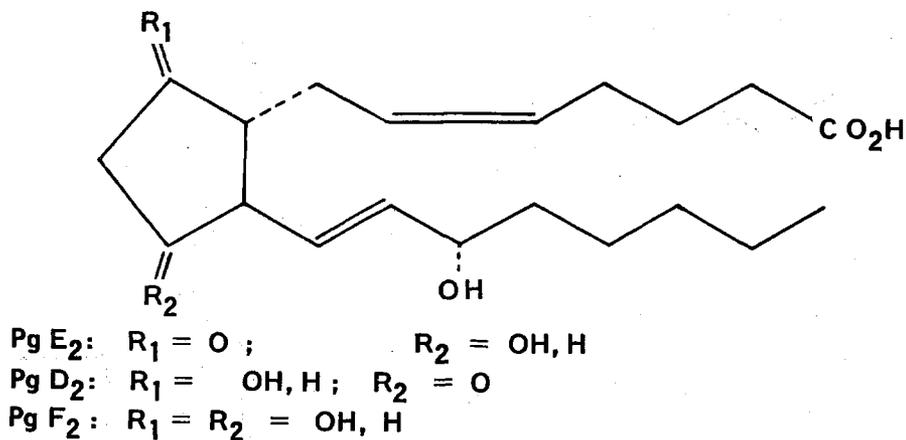


Figura 16. *Formación de la prostaglandina D-2, E-2 y F-2-alfa, a partir del ácido araquidónico.*

tabolitos, el más importante de los cuales es el tromboxano A-2, así llamado por su potente capacidad para inducir agregación de los trombocitos y por su peculiar estructura química (Fig. 17)

El tromboxano A-2 se convierte en tromboxano B-2 (TxB-2) que es un producto estable, pero inactivo (Fig. 18).

Prostaglandina I-2 (Prostaciclina)

En 1976, en Inglaterra se descubrió la prostaciclina, un potente metabolito de los endoperóxidos. En los laboratorios de la empresa Wellcome, Moncada, Grylewski y otros (32) encontraron que la incubación de PgG-2 ó de PgH-2, con enzimas microsomales provenientes de aorta, a las que se llamó prostaciclín-sintetasa, producía un nuevo y potente

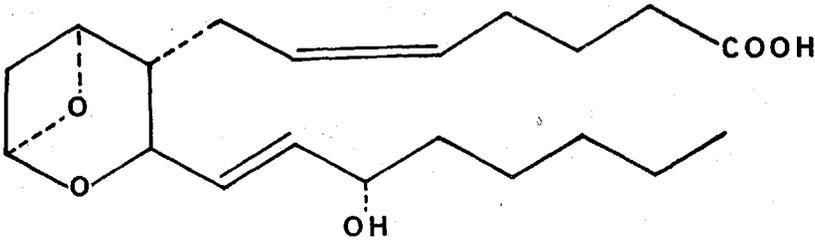


Figura 17. Tromboxano A-2

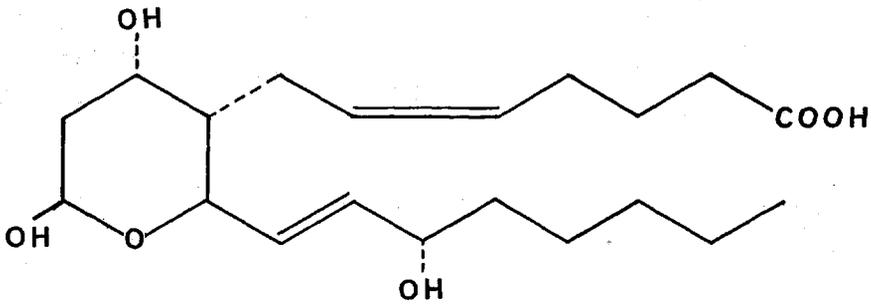


Figura 18. Tromboxano B-2

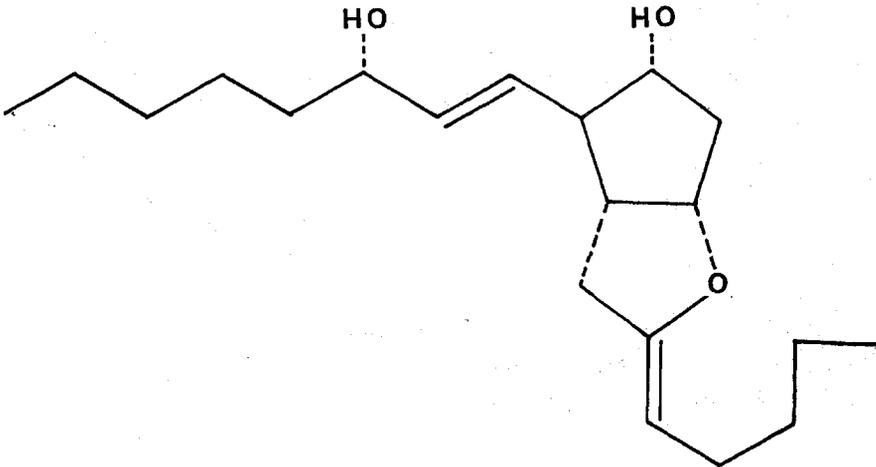


Figura 19. Prostaglandina I-2 (Prostaciclina)

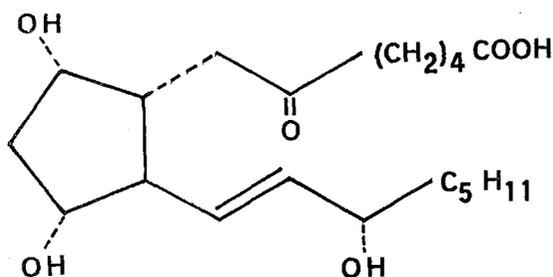


Figura 20. 6-Ceto-Prostaglandina F-1-Alfa

compuesto vasodilatador, inestable, al que denominaron prostaglandina X (PgX).

Grylewski (33) demostró que PgX tenía capacidad para inhibir la agregación de las plaquetas y Moncada (34) demostró que PgX podía aún revertir la agregación plaquetaria.

Posteriormente se estableció la estructura bicíclica de la prostaglandina X y entonces se le denominó prostaciclina; actualmente y a fin de mantener la nomenclatura alfabética semisistemática se la denomina prostaglandina I-2 (Pgl-2). (Fig. 19).

La prostaglandina I-2 tiene una vida media biológica de aproximadamente tres minutos y por un proceso de hidrólisis se transforma en el metabolito 6-ceto-PgF-1-alfa, que es estable (Fig. 20).

Moncada ha sugerido (35) que las acciones opuestas del tromboxano A-2 y de la prostaglandina I-2 son "instrumentales" en el control del proceso de coagulación sanguínea.

Esta hipótesis ha dado lugar a especulaciones en el campo del tratamiento de los problemas cardiovasculares en términos de establecer la utilidad terapéutica de los agonistas de la prostaglandina I-2 y de los antagonistas del tromboxano A-2.

Así mismo, ha despertado gran impacto la posible acción preventiva de la prostaglandina I-2 (en tanto es un agente vasodilatador) frente al proceso de vasoconstricción que acompaña a la toxemia del embarazo. La relación entre concentración de prostaglandina I-2, presión arterial elevada, baja ingesta de

calcio y vasoconstricción en la toxemia gravídica está siendo objeto de investigación en varios centros científicos (36, 37, 38, 39, 40).

En consideración a la potencia biológica de Pgl-2 y en razón de su corta vida media, los investigadores han orientado su atención hacia la síntesis de análogos sintéticos, más estables, pero que terapéuticamente mimetizan las acciones del Pgl-2.

Una adecuada revisión sobre este aspecto se encuentra en Roberts y Scheinmann (41).

En la mayor parte de análogos, el grupo enol-éter de la Pgl-2 es reemplazado o estabilizado, dando lugar a distintos derivados:

- a) Derivados oxigenados
- b) Derivados sulfurados
- c) Derivados nitrogenados
- d) Derivados carbonados

En la figura 21 se aprecian las estructuras básicas de estos análogos: (Fig. 21).

Los leucotrienes

Mientras se investigaba los tromboxanos en los trombocitos se descubrió una vía metabólica alternativa que partía del mismo ácido araquidónico, pero que mediada por la enzima lipoxigenasa daba lugar a la formación de un grupo de sustancias acíclicas y oxigenadas a las que se denominó leucotrienes por haberseles encontrado en los leucocitos. Las investigaciones de Samuelsson y Hammarstron (42) han colocado a los leucotrienes en una posición expectante puesto que se les relaciona con la SRS-A o sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, que como es sabido es un me-

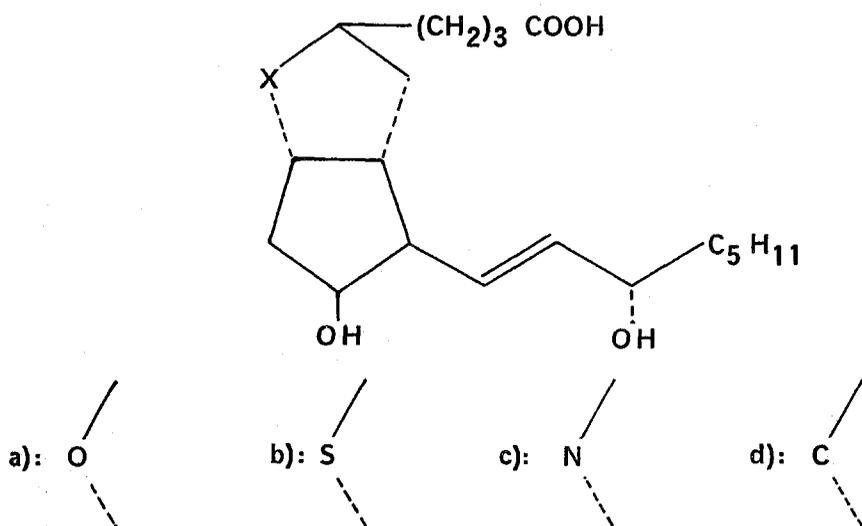


Figura 21. Análogos de la prostaglandina I-2

diador connotado de los síntomas del asma y de otras reacciones de hipersensibilidad.

Los leucotrienes se denominan siguiendo una nomenclatura parecida a la de las prostaglandinas, en tanto se emplea una secuencia alfabética y se utilizan subíndices para indicar el número de enlaces dobles presentes en cada estructura química.

Hasta la fecha se han descrito cinco leucotrienes: A, B, C, D y E, los que fueron identificados inicialmente así: LtA, LtB, LtC, LtD y LtE. Actualmente se les denota como LtA-4, LtB-4, LtC-4, LtD-4 y LtE-4, para indicar la presencia de cuatro enlaces dobles en las distintas moléculas (43).

La formación de los leucotrienes a partir del ácido araquidónico tiene esta secuencia: la enzima lipoxigenasa convierte el ácido araquidónico en un metabolito intermedio: el ácido 5 hidroxi-peroxi-eicosa-tetranoico, el cual es transformado en el leucotriene A-4. (Fig. 22).

El leucotriene A-4 es convertido en leucotriene B-4 por adición de agua. Si en cambio, la adición es de aglutinación, el leucotriene A-4 forma más bien un leucotriene C-4. (Fig. 23).

El glutatión es un péptido formado por tres residuos de aminoácidos: glicina, cisteína y ácido glutámico. La remoción del residuo de ácido glutámico convierte el leucotriene D-4 en leucotriene E-4; la remoción del residuo de glicina convierte al leucotriene D-4 en leucotriene E-4.

La mezcla de algunos leucotrienes constituye la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A). Esta sustancia fue encontrada en la década de los años 30 en el líquido extracelular pulmonar, identificándosele como un factor que provocaba profunda broncoconstricción en animales de laboratorio. Fueron Feldber y Kellaway (44) quienes introdujeron el término SRS-A y a pesar del tiempo transcurrido, muy poco progreso se había realizado en los años subsiguientes en cuanto a la estructura química de SRS-A, hasta que a principios de esta década, Samuelsson (45) en el Instituto Karolinska de Estocolmo, trabajando en leucocitos polimorfonucleares de conejo, dilucidó la estructura química de los leucotrienes y postuló que LtD-4 es el componente principal de la SRS-A proveniente del pulmón humano, sugiriendo que consiste de una mezcla de los leucotrienes D-4 y C-4.

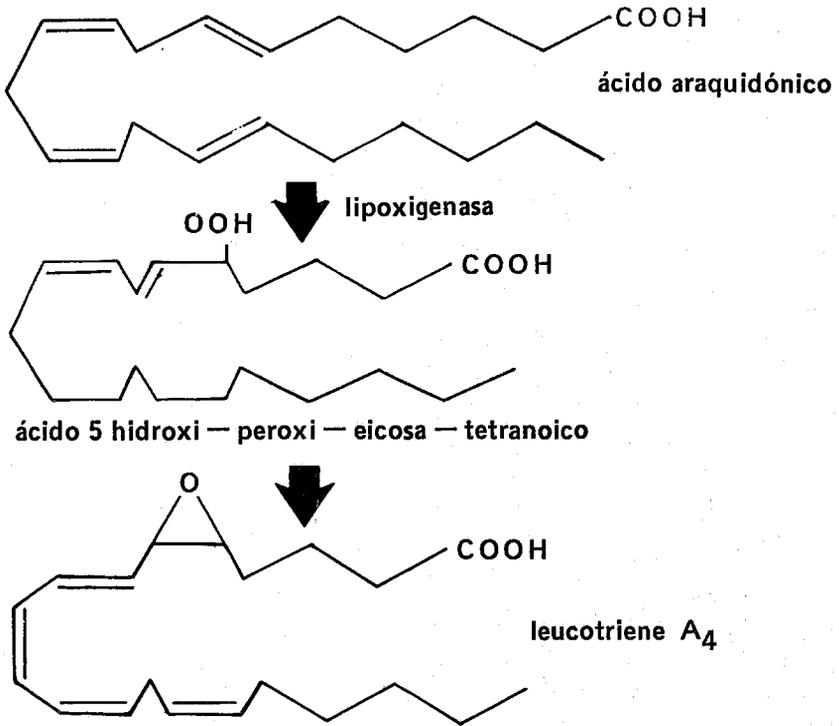


Figura 22. Formación del leucotriene A-4 a partir del ácido araquidónico.

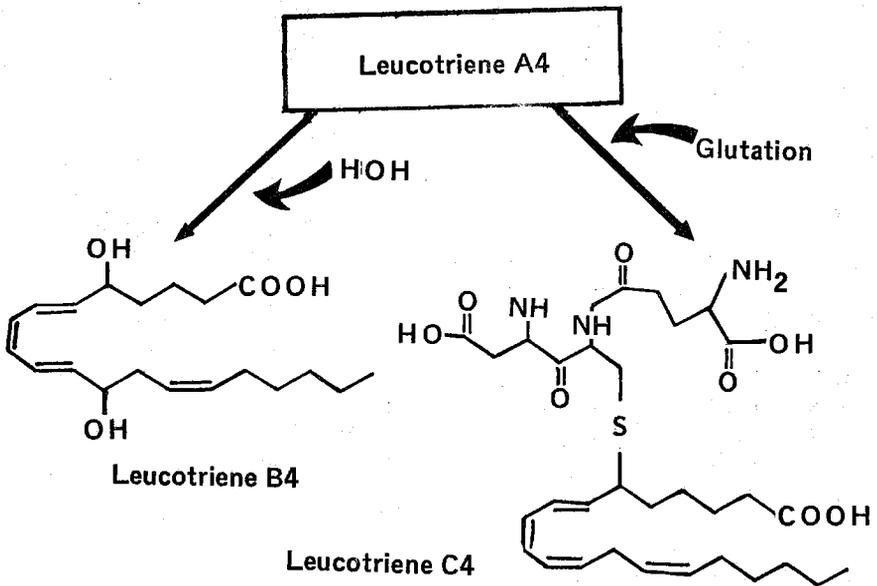


Figura 23., Formación de leucotriene B-4 y C-4 a partir del leucotriene A-4

Conclusiones

Estamos pues ante un grupo de sustancias químicas muy promisorias en el campo de la medicina. Todas reconocen un origen común: los ácidos grasos y exhiben una estructura molecular sensiblemente parecida. Sus propiedades biológicas suscitan enorme interés en la medida que se reconocen efectos terapéuticos en diversas patologías. La investigación bioquímica básica y clínica en auge permitirá dilucidar muchos interrogantes: ¿Es indispensable la disrupción de las membranas celulares para la síntesis de estos compuestos? o ¿Puede haber síntesis sin necesidad de la disrupción?

El mecanismo de acción a nivel de receptores; la interacción con adenil-ciclasa y con AMPc es otra área de gran curiosidad científica.

Modificaciones genéticas a nivel de las enzimas que participan en la síntesis son fenómenos posibles, como lo son también la hipocalcemia y la hipomagnesemia, tópicos acerca de los cuales prácticamente está todo por decirse.

Queda por fin el dilatado campo de las aplicaciones terapéuticas y de las eventuales reacciones adversa que pueden generarse.

Cardiólogos, gastroenterólogos, neumólogos, hematólogos, alergólogos, inmunólogos, ginecólogos, son, entre muchos otros, los especialistas de la medicina que tienen bajo su responsabilidad el estudio y el buen uso de prostaglandinas, endoperóxidos, tromboxanos y leucotrienes.

BIBLIOGRAFIA

1. Samuelsson, B.: On the incorporation of oxygen in the conversion of 8, 11, 14, eicosatrienoic acid to prostaglandins. *J. Am. Chem. Soc.* 87:3011, 1965
2. Hamberg, M. and Samuelsson, B.: Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71: 345, 1974.
3. Hamberg, M., Hedquist, P., and Strandberg, K.: Prostaglandin endoperoxides IV. Effects on smooth muscle. *Life Sci.* 16: 451, 1975.
4. Von Euler, S.: *Arch. Exp. Path. u Pharmakol.*, 175: 78, 1934.
5. Von Euler, S.: *J. Physiol.*, London, 88:213, 1937.
6. Kurzrok, R. and Lieb, C.: Biochemical studies of human semen. *Proceedings of the society for experimental biology*. New York, 28: 268, 1930.
7. Goldblatt, W.: *J. Physiol.*, London, 84:208, 1937.
8. Berstrom, S.: Chemistry of prostaglandin. *Nordisk Medicine*, 42: 1456, 1949.
9. Berstrom, S., and Sjoval, J.: The isolation of prostaglandins. *Acta Chem. Scand.*, 11: 1086, 1957.
10. Naranjo, O.: Prostaglandinas. *Terapia*: 7, 1977.
11. Labadie, P.: Les prostaglandines substances ubiquitaires. *Revue du Practicien*, 21: 5004, 1971.
12. Higgins, C. B. and Braunwald, E.: The prostaglandins physiologic and clinical consideration. *Am. J. Med.*, 53: 92, 1972.
13. Anderson, N. and Ramwell, E.: Biological aspects of prostaglandins. *Arch. Int. Med.*, 133: 30, 1974.
14. Loginov, A. and Markova, M.: Prostaglandins in liver diseases. *Materia Médica Polona*, 39:91, 1979.
15. Sweatman, W. and Collier, H.: Antagonism by fenamates of prostaglandins F2 alpha and of slow reactin substance on human bronchial muscle. *Nature*, 219: 864, 1968.
16. Butcher, R.: *Symposium on Prostaglandins*. Ed. Ramwell & Shaw Interscience Publ., New York, 1968.
17. Lichtenstein, L. and Bernardo, E.: The immediate allergic response in vitro separation of antigen activation, decay and histamine release. *J. Immunol.*, 107: 1122, 1971.
18. Pike, J. and Weeks, O.: *Bibliography of prostaglandins*. Ed. Epjohn, USA, 1973.
19. Tauber, A. and Kaliner, M.: Immunologic release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung. V. Effects of prostaglandins on release of histamine. *J. Immunol.*, 111: 27, 1973.

21. Makano, J.: *The prostaglandins*. Ed. Ramwell, New York, 1973
22. Frey, H. and Shaffer, A.: *J. Pharmacol.*, 29: 267, 1974.
23. Kadowitz, P., Joiner, P., and Hyman, A.: Physiological and pharmacological roles of prostaglandins. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 15: 285, 1975.
24. Mather, O.: *Acta Physiol. Scand.*, 34: 1, 1976.
25. Homes, W.: *Prostaglandins Symposium* Ed. Ramwell & Shaw, Interscience Publ., 1960.
26. Coceani, F.: Prostaglandins and the central nervous systems. *Arch. Int. Med.*, 133: 119, 1974.
27. Samuelsson, B.: Prostaglandins and related factors. 27. Synthesis of tritium-labeled prostaglandin E₁ and studies on its distribution and excretion in the rat. *J. Biol. Chem.*, 239: 4091, 1964.
28. Anngard, E. and Samuelsson, B.: Biosynthesis of prostaglandin from arachidonic acid in guinea pig lung. Prostaglandins and related factors 38. *J. Biol. Chem.*, 240: 3518, 1965
29. Von Euler, S. and Ekiasson, R.: *Prostaglandin*. Ed. Academic Press, New York, 1967.
30. Op. Cit. 11
31. Hamberg, M., and Samuelsson, B.: Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 71: 34000, 1974.
32. Moncada, S., Grylewski, R., Bunting, S. and Vane, J.: *Nature*, 263: 663, 1976.
33. Grylewski, R., Bunting, S., Moncada, S., Flower, R., and Vane, J.: Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins*, 12: 685, 1976.
34. Moncada, S., Grylewski, R., Bunting, S. and Vane, J.: A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevent platelet aggregation. *Prostaglandins*, 12: 715, 1976.
35. Moncada, S., Higgse, E., and Vane, J.: Human arterial and venous tissues generates prostaglandin (Prostaglandin X). A potent inhibitor of platelet agregation. *Lancet*, 1: 18, 1977
36. Masironi, S. y otros: Calcium content of river water, trace elements concentration in toenails and blood pressuere in village population in New Guinea *Sci. Total Environ.*, 6: 41, 1976
37. Lands, W.: The biosynthesis and metabolism of prostaglandins. *Ann. Rev. Physiol.*, 41: 633, 1979.
38. Belizan, J. and Villar, J.: The relationship between calcium intake and edemea-proteinuria and hypertension gestosis: An Hypothesis *Am. J. Clin. Nut.*, 33:2202, 1980.
39. Zamorano, B., y col.: A prostaglandin mechanism may contribute to the regulation of blood pressure in spontaneously hipertensive rats during pregnancy. *Adv. Prostaglandin Tromboxane Res.*, 7: 803, 1980.
40. Betteridge, A.: Role of Ca² and ciclyc nucleotides in control of prostaglandin E production in the rat anterior pituitary gland. *Biochem. J.*, 186: 987, 1980.
41. Roberts, S. and Scheinmann, F.: *New Synthetic routes to prostaglandins and tromboxanes*. Ed. Academic Press, New York, 1982.
42. Samuelsson, B. and Hammarstron, S.: Nomenclature for leukotrienes *Prostaglandins*, 19: 645, 1980.
43. Samuelsson, B. y otros: *Advances in prostaglandin and tromboxane Research*. Ed. Raven Press, New York, 1980.
44. Feldberg, W., and Kellaway, J.: *Physiol.*, 94: 187, 1938.
45. Op. Cit. 43.