

11224
25.
11



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
"HOSPITAL MOCEL"



Curso Universitario de Especialización en
Medicina del Enfermo en Estado Crítico

ESTUDIO DOBLE CIEGO DEL EFECTO PROFILACTICO DEL MISOPROSTOL EN LAS LESIONES DE LA MUCOSA GASTRICA INDUCIDAS POR LA ADMINISTRACION DE ACIDO ACETIL SALICILICO

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
QUE PRESENTA
DR. JERONIMO JOSE RAMIREZ ARGUELLO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO

Director de Tesis: Dr. Ignacio Morales Camporredondo

México, D. F.

1987





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

1a. PARTE

I.	INTRODUCCION.....	1
II.	ULCERAS DE STRESS.....	3
	1. Antiácidos	4
	2. Antagonistas H ₂	8
	3. Sucralfate	9
	4. Prostaglandinas	9
III.	ULCERA PEPTICA.....	11
	1. Antiácidos.....	15
	2. Agentes Antisecretores	16
	a) Antagonistas de los receptores H ₂ de histamina.	
	b) Inhibidores de la pepsina.	
	c) Triciclicos.	
	d) Otros agentes antisecretores.	
	3. Agentes citoprotectores.....	22
	a) Bismuto coloidal.	
	b) Carbenoxolona.	
	c) Colestiramina.	
	4. Agentes citoprotectores y antisecretores.....	24
	a) Sucralfate.	
	b) Prostaglandinas.	
IV.	PROSTAGLANDINAS.....	25
	1. Historia-.....	26
	2. Biosíntesis y metabolismo de las prostaglandinas.....	27
	3. Influencia de la dieta sobre la producción de prostaglandinas.....	32

4. Prostaglandinas y pulmón.....	33
5. Prostaglandinas, sistema cardio-vascular y plaquetas.....	38
6. Prostaglandinas y sistema nervioso.....	40
7. Prostaglandinas en el sistema reproductivo y endocrino.....	41
8. Prostaglandinas y la función renal.....	43
9. Prostaglandinas en tubo digestivo.	
a) Inhibición de la secreción ácida.	
b) Acción de las prostaglandinas sobre la motilidad esófago gastrointestinal.	
- Motilidad esofágica	
- Motilidad gástrica	
- Motilidad intestinal	
c) Protección gástrica	
- <u>Citoprotección</u>	
- <u>Citoprotección directa</u>	
- Prostaglandina endógena y lesión de la mucosa gástrica (<u>citoprotección adaptativa</u>)	
- Relación entre el metabolismo de las prostaglandinas endógenas y la lesión de la mucosa gástrica.	
- Secreción de moco alcalino	
- Barrera mucosa gástrica	
- Mecanismos de reparación	
- Prostaglandinas y la restitución celular en la mucosa gástrica.	
- Flujo sanguíneo de la mucosa.	
- Histología de la citoprotección.	
- Mecanismos propuestos para explicar la acción citoprotectora de las PGs	

2a. PARTE

V.	ESTUDIO CLINICO.....	81
	1. TITULO.....	81
	2. ANTECEDENTES.....	81
	a) Descripción del misoprostol.	
	b) Actividad antisecretora.	
	c) Acción citoprotectora.	
	d) Eficacia del misoprostol en el tratamiento de la úlcera péptica.	
	e) Seguridad en el uso del misoprostol y efectos adversos.	
	3) JUSTIFICACION.....	96
	4) OBJETIVOS.....	98
	5) HIPOTESIS.....	99
	6) MATERIAL Y METODOS.....	100
	7) RESULTADOS.....	108
	8) DISCUSION.....	136
	9) CONCLUSIONES.....	140
	10) BIBLIOGRAFIA.....	142

INDICE DE FIGURAS

FIGURAS

Figura No. 1, pág. 5

Mecanismos posibles y la incidencia de úlceras de stress en pacientes internados a unidades de cuidados intensivos con factores de riesgo y sin tratamiento.

Figura No. 2, pág. 7

Protocolo de alcalinización gástrica.

Figura No. 3, pág. 31

Cascada del Acido araquidónico

Figura No. 4 pág. 45

Papel de las prostaglandinas en la fisiología renal.

Figura No. 5 pág. 57

Citoprotección

Figura No. 6 pág. 62

Estimulación de la secreción de bicarbonato

Figura No. 7 pág. 64

Acido luminal y estimulación de la secreción de HCO_3

Figura No. 8 pág. 73

Mecanismos por los cuales las alteraciones en la microcirculación pueden conducir a ulceración

Figura No. 9, pág. 79

Mecanismo hipotético de citoprotección, por las PGs en el estómago.

Figura No. 10, pág. 80

Sitios de acción, para mejorar la citoprotección.

INDICE DE CUADROS

Cuadro No. 1 pág. 91

Eficacia del misoprostol en el tratamiento de la úlcera gastro --
duodenal.

Cuadro No. 2 pág. 93

Efectos indeseables de PGs - Diarrea

Cuadro No. 3 pág. 97

Drogas anti-inflamatorias no esteroideas y gastropatía

Cuadro No. 4 pág. 104

Criterios de inclusión y exclusión

Cuadro No. 5 pág. 105

Clasificación endoscópica

Cuadro No. 6 pág. 106

Conducción del estudio.

Cuadro No. 7 pág. 107

Clasificación de efectos adversos.

Cuadro No. 8 pág. 115

Distribución por sexo.

Cuadro No. 9 pág. 116

Distribución por raza

Cuadro No. 10 pág. 117

Definiciones clínicas

Cuadro No. 11 pág. 118

Factores de riesgo-distribución.

Cuadro No. 12 pág. 119

Factores de riesgo, efecto del café y tabaco, distribución al --
azar.

Cuadro No. 13 pág. 120

Presentación de dolor epigástrico.

Cuadro No. 14 pág. 121

Presentación de náusea.

Cuadro No. 15 pág. 122

Resultado endoscopia final

Cuadro No. 16 pág. 123

Clasificación endoscópica post-tratamiento protegidos Vs no pro--
tegidos.

Cuadro No. 17 pág. 125

Clasificación endoscópica post-tratamiento protegidos en forma to
tal Vs no protegidos.

Cuadro No. 18 pág. 126

Clasificación endoscópica post-tratamiento
Grado "0" Vs Grado "IV"

Cuadro No. 19 pág. 129

Sujetos con calificación endoscópica final grado cuatro: "IV"

Cuadro No. 20 pág. 130

Efecto de los factores de riesgo
Café y tabaco, protegidos Vs no protegidos.

Cuadro No. 21 pág. 131

Efecto de los factores de riesgo
Café y tabaco, grado "0" Vs Grado "IV"

Cuadros No. 22, No. 23 y No. 24 pág. 132
Correlación síntomas/endoscopia final.

Cuadro No. 25. pág.133
Resultados: biopsia inicial.

Cuadro No. 26 y No. 27 pág. 134
Resultados: biopsia final.

Cuadro No. 28 y No. 29 pág. 135.
Resultados: biopsia final.

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica No. 1 pág. 114

Media de edad.

Gráfica No. 2 pág. 124

Clasificación endoscópica postratamiento

Media del grado de lesión.

Gráfica No. 3 pág. 127

Clasificación endoscópica postratamiento

Grados de lesión en los dos grupos de tratamiento.

Gráfica No. 4 pág. 128

Clasificación endoscópica postratamiento

éxito y fracaso.

I. INTRODUCCION

El sangrado del tubo digestivo alto es causa frecuente de ingreso a las áreas de medicina crítica (1). Hata el momento continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico, como también económico (2).

La incidencia de STDA por medicamentos agresores de la mucosa gástrica: salicilatos, corticoides, anti-inflamatorios no esteroideos es variable (2).

El estudio retrospectivo realizado por Maldonado MA y Morales CI en Unidades de Terapia Intensiva de la DGSMDDF en 1980 reportó que la causa más frecuente de STDA fue la gastritis Erosiva en el 66%, siendo la segunda causa de sangrado las úlceras de stress con un 22° (3). En literatura de Estados Unidos de Norte América se han reportado resultados similares (2). Pingelton SK concluyó que las causas más frecuentes de STDA en su estudio fueron las erosiones gástricas agudas y la úlcera péptica (4).

La úlcera péptica, erosiones gástricas (secundarias a alcohol, medicamentos o stress) y las várices esofágicas constituyen el 90% de todas las causas de STDA (4).

En un estudio realizado por Díaz P. y Morales CI en las UTI de la DGSMDDF con 30 pacientes se demostró por endoscopia que la causa más frecuente de STDA fue por gastritis erosiva aguda en el 80.8% (2)

A pesar de los múltiples medicamentos disponibles para el tratamiento del STDA, hasta el momento ninguno es suficientemente eficaz.

Tomando en cuenta los factores fisiopatológicos se requiere de mayor investigación de los diferentes medios terapéuticos y

se justifica también la terapia combinada, tanto para la prevención como para la patología en sí (5).

A pesar de los nuevos avances, la mortalidad en los últimos 30 años no se ha modificado (30%) (5)

II. ULCERAS DE STRESS.

La incidencia de STDA detectable en pacientes internados a Unidades de Cuidados Intensivos varía entre un 6 y un 20%, con una mortalidad directa del 5 al 7%.

Estudios gastroscópicos han mostrado que las úlceras de stress están presentes en el 85 al 100% de todos los pacientes internados a Unidades de Terapia Intensiva, por lo cual para este fin es más adecuada la terminología de tratamiento temprano que la de "tratamiento profiláctico" (6, 7, 32).

En diferentes estudios se ha demostrado la importancia del efecto perjudicial de la retrodifusión de H^+ en una mucosa previamente dañada, también se ha demostrado que el mantener pH gástrico por encima de 5 reduce la incidencia de sangrado en pacientes internados en Unidades de Cuidado Intensivo (6)

Las situaciones clínicas que con mayor frecuencia se asocian a úlceras de stress son: quemaduras graves, traumatismo severos, cirugía mayor, estado de shock o hipotensión, sepsis, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, traumatismo craneo-encefálico, padecimientos cardiológicos e ictericia.

A estas situaciones se les ha denominado factores de riesgo, la mayoría de los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos tienen más de uno de estos factores y a mayor número de factores, mayor es la posibilidad de sangrado, hay que tomar en cuenta que algunos factores implican mayor riesgo que otros (6, 5, 8, 9).

En el estudio realizado por Morales Camporredondo y colaboradores se encontró que el sangrado por úlcera de stress se presentó en el 55% de los pacientes con dos o más factores (10).

Por lo tanto el sangrado ocurre en pacientes con factores de riesgo bien establecidos y puede ser agravado por la administración de drogas que alteren la resistencia de la mucosa gástrica: aspirina, anti-inflamatorios no esteroideos, agentes citotóxicos y esteroides (5,6).

Se puede establecer que el daño a la mucosa gástrica se produce por la combinación de los siguientes factores: 1) alteración en el aporte sanguíneo, 2) alteración de los mecanismos de defensa de la mucosa, que pueden estar alterados por: a.- ruptura de la barrera mucosa gástrica con aumento de la permeabilidad de la misma y retrodifusión de hidrogeniones, b- alteración en la capacidad amortiguadora de la mucosa, c- alteración en la capacidad de regeneración del epitelio, d- alteración del mecanismo de citoprotección. 3) la presencia de ácido y pepsina en la luz gástrica (5, 9, 11, 12, 13). Ver fig. No. 1, pág.5.

El método más efectivo para la prevención de úlceras de stress es el detectar los factores de riesgo y aplicar medidas de corrección para mejorar la perfusión de la mucosa, metabolismo y nutrición tan rápido como sea posible (6).

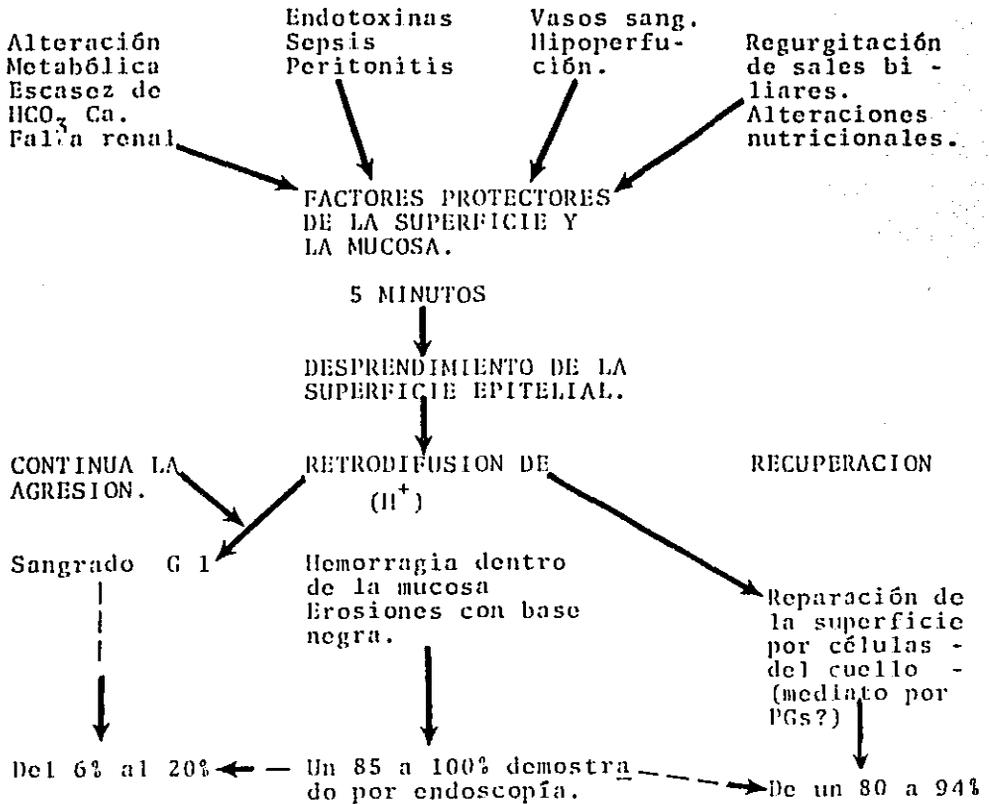
Hasta el momento son muchas las drogas usadas para la prevención del sangrado de tubo digestivo alto por úlceras de stress:

1.- Antiácidos.

Mecanismo de acción: disminuyen la acidez gástrica por neutralización y reducción de la actividad péptica, su sitio de acción para neutralizar hidrogeniones y mantener un pH entre 4 y 5- o mayor, es intraluminal suprimiendo la actividad péptica cuando se administran cantidades suficientes para elevar el pH hasta 7 (6, 14, 21).

FIGURA NO. 1

MECANISMOS POSIBLES Y LA INCIDENCIA DE ULCERAS DE STRESS
 ACIENTES INTERNADOS A UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS -
 CON FACTORES DE RIESGO Y SIN TRATAMIENTO:



Tomado de Simmy Bank: Stress ulcers-prevention of gastrointestinal bleeding in critical care units.
 Med J Australia; 142 (Suppl 3), 17-20, Feb. 4, 1985.

Su eficacia no depende solo de la capacidad para neutralizar ácido, sino también de otros aspectos como el ayuno o pacientes hipersecretorios. (15).

Numerosos estudios han demostrado que la neutralización por antiácidos de contenido gástrico es efectiva para la reducción del sangrado gastrointestinal en pacientes internados a Unidades de Cuidados Intensivos y pacientes quemados (16). Otros estudios han demostrado que los antiácidos no previenen el sangrado macroscópico y concluye que éstos no son requeridos para la prevención de úlceras de stress en enfermos graves (33).

La utilidad de los antiácidos ha sido limitada debido a que se requieren de grandes volúmenes para el control del pH, de monitoreo continuo y gran utilidad de recursos humanos. (Ver fig. No. 2, pág. 7.

Las dosis altas pueden causar diarrea y en ocasiones hipermagnesemia, el pH durante el manejo con antiácidos tiende a caer en forma intermitente por abajo de 3.5 (2, 6).

A pesar de todo esto se considera al uso de antiácidos como el método más efectivo en la profilaxis de sangrado por úlceras de stress (6)

PROTOCOLO DE ALCALINIZACION
GASTRICA

ASPIRAR EL CONTENIDO GASTRICO

EXAMINAR EL pH



INSTALAR 30 Mls. DE ANTIACIDO



CERRAR LA SNG

POR 55 MINUTOS

EXAMINAR EL pH A LOS 60 MINUTOS

pH MAS 3.5

pH MENOS de 3.5

USAR 30 Mls. DE ANTIACIDO

USAR 50 Mls. DE ANTIACIDO

TRATAR DE MANTENER EL pH POR ENCIMA de 5.

Tomado de Simmy Bank: Stress ulcers-prevention of gastrointestinal bleeding in critical care units.

Med J Australia; 142 (Suppl 3), 17-20 feb 4, 1985.

2.- Antagonistas H2

La Cimetidina ha sido utilizada en un gran número de estudios para la prevención de úlceras de stress con resultados controversiales. También se ha demostrado que es mejor que el placebo, tanto en la curación de lesiones existentes como para disminuir el sangrado y la necesidad de transfusiones; asimismo se ha demostrado que altas dosis de antiácidos pueden prevenir las úlceras de stress y se ha afirmado que éstos son más efectivos que la Cimetidina en su prevención como en el control del sangrado. (15, 17, 18, 24, 26, 27, 36, 2)

Segovia GII, González AH y Morales CI, en un estudio realizado con 24 pacientes que tenían factores de riesgo para desarrollar úlceras de stress, demostraron que el grupo tratado con Cimetidina tuvo una incidencia de sangrado del 4.2%, en comparación con el grupo manejado con placebo con incidencia del 29% (20).

Mc Ewee y colaboradores (28) mostraron que en pacientes quemados la Cimetidina fue superior que los antiácidos en disminuir la incidencia de erosiones gástricas e igualmente efectiva en la prevención de sangrado gastroduodenal, teniendo la Cimetidina menos efectos colaterales.

Teres y colaboradores (29) demostraron que la asociación de antiácidos más Cimetidina fué más efectiva en la prevención de sangrado por úlceras de stress que el uso de antiácidos solos. Por lo tanto la Cimetidina se considera una buena alternativa en la prevención del sangrado gastrointestinal en pacientes graves.

Aunque el mecanismo de acción es la reducción de la cantidad de ácido y la Cimetidina reduce el volumen y la concentración de ácido, el monitoreo del pH horario ha demostrado un promedio por abajo de 3.5 a las dosis convencionales (6).

En un estudio donde se uso Ranitidina y Pirenzepina en -- forma separada se demostró que ninguna produjo un control adecuado del pH, en cambio cuando se usaron en forma combinada fueron -- más efectivas para el control del pH. Aunque hay que tomar en -- cuenta que el pH no es esencial para detectar fallas terapéuticas (22, 23).

Tanto la Cimetidina como la Ranitidina tienen una igual -- eficacia, por lo tanto su elección puede ser hecha en base al costo de su administración y adquisición (19).

3.- Sucralfate.

El Sucralfate ha demostrado que absorbe la pepsina y las -- sales biliares, también aumenta las prostaglandinas dentro de la mucosa y mejora la resistencia de ésta protegiendo a las células -- de la destrucción. No es absorbido y no tiene efectos colaterales (6, 30).

En estudios experimentales se ha demostrado que tiene un -- efecto potencial con los antagonistas H2, pero que disminuye su -- efectividad cuando se administra en forma simultánea con antiácidos (6).

El Sucralfate administrado cada 6 horas ha sido tan efec -- tivo como los antiácidos para la prevención de úlceras de stress, esto fue demostrado en un estudio con más de 300 pacientes. Con -- cluyendo que pudiera ser un sustituto útil para el manejo de es -- tos pacientes, reduciéndose el costo del tratamiento (6)

4.- Prostaglandinas.

El efecto de la administración exógena de prostaglandinas -- sobre una variedad de parámetros funcionales de la mucosa gástri-

ca, como también la evidencia de que el stress depleta a la mucosa gástrica de prostaglandinas ha conducido a que sean un candidato en la terapéutica profiláctica de las úlceras de stress.

La administración de prostaglandinas en pacientes con enfermedades agudas ha demostrado que puede mantener el pH gástrico elevado, siendo comparable su efecto con el de los antiácidos y la Cimetidina.

La efectividad de las prostaglandinas en el tratamiento de úlceras de stress refractarias ha sido documentada en casos aislados.

Se requieren de más estudios clínicos para su uso en el tratamiento preventivo del sangrado de tubo digestivo alto por úlceras de stress (6, 31, 32, 34, 35, 36).

III. ULCERA PEPTICA

El sangrado de tubo digestivo por úlcera péptica también puede condicionar el ingreso de pacientes a las Unidades de Cuidados Intensivos (37, 38).

La úlcera péptica crónica es por definición una úlcera que se presenta en aquellas porciones del tracto digestivo que están en contacto con el jugo gástrico. Pueden aparecer desde la porción inferior del esófago hasta el duodeno, o en el yeyuno después de una gastroenterostomía. Y aunque el término de úlcera péptica comprende todas estas posibilidades se recomienda en la clínica designar a las lesiones de acuerdo a su localización anatómica (30, 40). Es estimado que tres millones de norteamericanos tienen úlcera gástrica, con una incidencia anual de sangrado de 0.5/1000 para hombres y 0.4/1000 para mujeres (41).

En México, en el Instituto Nacional de la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán, la frecuencia estimada hace 20 años fue de 7% - en 1980 de 6.4% (42).

De las complicaciones de la úlcera péptica la más común es el sangrado, en los casos de úlcera gástrica el sangrado ocurre en un 25% de pacientes (39) y, en el caso de la úlcera duodenal se presenta en el 15-20% de los casos y puede recurrir hasta en un 40% de los pacientes que tuvieron un episodio (39).

La mortalidad global asociada a úlcera péptica en México es del 8.7% (42).

Hay muchos factores etiológicos para la úlcera péptica incluyendo hereditarios y ciertos síndromes genéticos (Zollinger-Ellinson, deficiencia de Alfa-Antitripsina o Síndrome carcinoide) (43).

La alta incidencia de úlcera gástrica en mujeres de algunas zonas de Australia ha sido relacionada con el uso excesivo -- de aspirina, y hay fuerte evidencia que sugiere una asociación -- de la úlcera gástrica con los pacientes que ingieren grandes cantidades de salicilatos en Estados Unidos de Norte América. El alcohol, cafeína, corticosteroides y los anti-inflamatorios no esteroideos no se han visto asociados con el aumento de la incidencia de úlcera gástrica. Aunque el alcohol puede estimular la secreción gástrica de ácido y ambos el alcohol y anti-inflamatorios no esteroideos están asociados con lesiones agudas de la mucosa gástrica. El tabaquismo es probablemente asociado al alto riesgo como también con el retardo en la curación y la alta frecuencia-- de complicaciones relacionadas con la úlcera péptica (41, 44, 45, 46, 47).

La patogénesis de la úlcera péptica crónica no está bien establecida debido a que no existe un factor etiológico único -- (39).

El desequilibrio entre agentes potencialmente destructivos de la secreción gástrica y los factores protectores locales en la mucosa gastrointestinal ha sido discutido como el factor -- más importante en el desarrollo de la úlcera péptica (48). Estos factores protectores incluyen la barrera mucosa, la secreción de moco y bicarbonato, el flujo sanguíneo y la reparación del epitelio en respuesta a la agresión. Cualquiera de estos mecanismos de defensa puede alterarse produciéndose ulceración y probablemente las agresiones más comunes son el cigarrillo, alcohol, café y drogas como los anti-inflamatorios no esteroideos (41, 48).

Mucha de la resistencia a la lesión al parecer está relacionada con las prostaglandinas de la mucosa, particularmente de la serie E (46).

Hasta en 1970 se logró demostrar que la gastrina tenía un papel aunque no determinante en la producción de la úlcera péptica, principalmente la duodenal (48).

A pesar de que la presencia de ácido luminal es obligatoria para el desarrollo de la úlcera duodenal la úlcera gástrica - no siempre sigue al dictamen de Schwartz: "sin ácido, no hay úlcera". (41). Muchos estudios han demostrado que pacientes con úlcera gástrica secretan cantidades basales y pico de ácido menores - que las de sujetos normales. Hay también muchos reportes de úlcera gástrica descrita en pacientes con acloridria, se deben tomar en cuenta otros agentes fisiológicos y factores agresivos que también se ven involucrados en el desarrollo de la úlcera gástrica: - el reflujo duodeno-gástrico de bilis, la lisolecitina y otras sustancias potencialmente dañinas presentes en el contenido duodenal (resultante de una incompetencia del esfínter pilórico) es asociado con gastritis, retrodifusión del ion H^+ , y subsecuente - la ulceración gástrica (41, 49, 50). También la Indometacina, Fenilbutazona, corticoides y Salicilatos pueden dañar por si solos a la mucosa gástrica. El vaciamiento gástrico es generalmente lento en pacientes con úlcera gástrica y una motilidad disminuida - puede permitir que las sales biliares y otros irritantes mantengan contacto con la mucosa gástrica por un tiempo suficientemente largo para causar daño (41, 51).

El papel del shock, sépsis, quemaduras e hipoxia en el desarrollo de úlceras de stress ha sido estudiado en forma extensa. Una reducción en el flujo sanguíneo de la mucosa con isquemia subsecuente y ulceraciones ha sido demostrado muchas veces que sigue el trauma y a las quemaduras severas.

El método de diagnóstico más certero para detectar la presencia de úlceras pépticas es la gastroscopia, pero la diferenciación entre úlceras malignas y benignas se debe hacer por medio de biopsia (41).

Hace 20 años las opciones terapéuticas para la úlcera gástrica estaban limitadas a los anti-ácidos, manipulación dietética, anti-colinérgicos, radiación gástrica y resección quirúrgica. - Ahora se cuenta con un arsenal mayor que incluye a los antagonistas de los receptores H2 y agentes citroprotectores.

La relación entre el stress emocional, neurotismo y - anormalidades de la mucosa gástrica ha sido verificada en muchos-pacientes con gastritis y úlcera gástrica. El uso de sedantes moderados como el diazepam pudieran ayudar a reducir el factor emocional y otros factores que disparan la secreción gástrica.

Hay muchos estudios que han demostrado que la restricción dietética no mejora el tiempo de curación de la úlcera gástrica.

La leche, que originalmente se pensó que era un neutralizador de ácido, más recientemente se ha demostrado que estimula - la producción de ácido, aunque algunos autores piensan que la leche tiene efectos benéficos y continúan recomendándola. Sin embargo, la leche no puede ser usada como un sustituto de los anti-ácidos (41).

Por otro lado se ha demostrado que la leche entera contiene más de 3ng-ml de PGE₂, aunque la leche baja en grasas tiene menos cantidad (2.04ng/ml) y la leche materna todavía menos - - - (0.66[±] 0,05ng/ml). El tromboxano y las prostaciclina se encuentran en menor cantidad (menos de 500 pg/ml). El yogurt también - tiene PGE₂ (3.433[±] 931pg/ml). Esto hace pensar que la PGs tienen que ver con el efecto benéfico de la leche en la prevención - y el tratamiento de padecimientos ulcerosos (52).

Dentro de las recomendaciones dietéticas está la suspensión del alcohol, tabaco y suspender salicilatos y otros anti-inflamatorios no esteroides que pueden dañar la mucosa gástrica y - predisponer al sangrado (41, 54).

Los objetivos del tratamiento médico son disminuir la -- acidez gástrica y mejorar los mecanismos de defensa (2). Para este fin se cuenta con cuatro tipos de medicamentos:

- 1.- Agentes antiácidos (o neutralizantes de ácidos)
- 2.- Agentes anti-secretorios
- 3.- Agentes Citoprotectores
- 4.- Agentes Citoprotectores y anti-secretorios

1.- Anti-Ácidos.

Su mecanismo de acción es disminuir la acidez gástrica - por neutralización y reducción de la actividad péptica, tienen sustancias capaces de aumentar el pH gástrico, pueden producir - aumento del volumen intragástrico y su utilidad ha sido limitada - por los grandes volúmenes requeridos para el control del pH (54,- 55). Aunque éstos han sido usados por muchos años hay pocos estudios que sugieren que la neutralización de ácido gástrico cure -- o acelere la curación de la úlcera gástrica (56).

Hay estudios que demuestran que los anti-ácidos son superiores al placebo para curar las úlceras gástricas en cuatro semanas de tratamiento (57).

Cuando los anti-ácidos se administran en dosis suficientes y en horarios regulares su efecto es comparable al de la Cimetidina en reducir la acidez gástrica durante el día (53).

El tratamiento con anti-ácidos sin embargo es menos popular que la Cimetidina debido a que es menos práctico porque se requieren 7 dosis durante el día, en lugar de 4, como también los - anti-ácidos resultan más costosos (53). Su uso es bastante seguro, sus efectos colaterales son: diarrea, constipación, depleción de fósforo, ostiomalasia, toxicidad del aluminio, hipermagnesemia hipercalcemia, alcalosis, síndrome de la leche alcalina. No se re

comienda su uso en pacientes con insuficiencia renal o en pa --
cientes desnutridos (53, 58).

Los anti-ácidos también pueden interferir con la absor --
ción de algunas drogas como digoxina , isoniacida, hierro y tetra
ciclina (53).

2.- Agentes Antisecretores.

Anticolinérgicos. Disminuyen el volumen total del ácido-
gástrico al reducir la secreción (de un 50 a un 60% del ácido ba-
sal y de un 20 a un 35% de la secreción estimulada por comida) -
por una inhibición competitiva de la acción muscarínica de la - -
acetilcolina. Por lo cual se ha sugerido que tienen una acción -
benéfica en el tratamiento de la úlcera gástrica (2, 59).

Están contraindicados en pacientes con glaucoma, prostatit_i
tis y obstrucción pilórica. Sus efectos colaterales pueden ser -
lo suficientemente severos para que el paciente descontinúe el -
tratamiento. Pueden producir retención urinaria, con xerostomía,
retardo en el vaciamiento gástrico, visión borrosa y confusión -
mental (53, 41).

La atropina antagonista muscarínico no específico tiene -
uso limitado, la L-Hioscinamina no ha demostrado utilidad para el

tratamiento del sangrado de tubo digestivo alto, por su gran incidencia de rebote, con aumento del ácido gástrico cuando se suspende el tratamiento (2).

a) Antagonistas de los receptores H2 de Histamina.

Estos agentes desarrollados para bloquear la acción de la histamina en las células parietales, son inhibidores potentes de todas las formas de secreción ácida basal y estimulada (60, 61).

La experiencia ha demostrado que en seis semanas de tratamiento con Cimetidina sanan el 80% de las úlceras duodenales y el 60% de las úlceras gástricas.

La Cimetidina ha sido comparada con placebo en más de 2,500 pacientes con úlcera duodenal demostrando ser mejor que éste en la curación de 4 y 6 semanas de tratamiento. La frecuencia de curación fue de 58 al 85% después de 4 semanas y de 69 a 87% después de 6 semanas (53).

Estudios comparativos han fallado para mostrar diferencia significativa entre el tratamiento con cimetidina y las altas dosis de antiácidos en la curación de las úlceras pépticas (53).

Los bloqueadores de los receptores H2 al parecer también tienen un efecto citoprotector además de ser capaces de reducir -

la secreción de ácido (62).

La terapia con Cimetidina también ha demostrado ser eficaz para el tratamiento preventivo de las recurrencias de úlceras gástricas (63, 64).

Al momento hay poca información acerca de las nuevas generaciones de antagonistas de los receptores H₂. La eficacia de la Ranitidina 2 veces al día es significativamente más efectiva que el placebo y equivalente a 300 mg., de Cimetidina 4 veces al día para el tratamiento de la úlcera péptica.

Aunque la vida media de la Ranitidina es casi la misma que la Cimetidina, ésta es de 5 a 10 veces más potente como inhibidora de la secreción de ácido. La Ranitidina cuando se da 2 veces al día disminuye la acidez gástrica en casi un 70%, en cambio la Cimetidina disminuye la secreción de ácido casi en un 50%.

La Ranitidina también parece que no prolonga la vida media de drogas como el Diazepam o el Popanolol (53).

La incidencia de reacciones adversas de la Cimetidina es baja del 1 al 2%.

Efectos colaterales.

- 1.- Disfunción inmunológica
- 2.- Cambios en el sistema nervioso central
 - a) Confusión
 - b) letargia
 - c) desorientación
 - d) convulsiones
 - e) lenguaje farfullante
- 3.- Efectos endocrinos
 - a) Ginecomastia

- b) Galactorrea
 - c) Hiperprolactinemia
 - 4.- Efectos bioquímicos
 - a) Aumento moderado de las transaminasas séricas
 - b) Inhibición del metabolismo hepático.
 - 5.- Hapatotoxicidad (rara)
 - 6.- Gránulocitopenia (rara)
- (53)

El problema más común relacionado con la administración de Cimetidina es la interacción con otras drogas. La Cimetidina se une al citocromo p 450 y consecuentemente retarda la eliminación de drogas como la warfarina, Diazepam, Propanolol, Teofilina, Fenitoínas, por lo cual hay que ajustar las dosis de estos medicamentos al usar la Cimetidina.

También puede disminuir la absorción de drogas como el Ketoconazol, y aumentar la absorción de drogas lábiles a ácidos (65).

Numerosos autores han atribuido un papel citoprotector a la Cimetidina y éste es aparentemente llevado en forma independiente de su efecto inhibitorio. El mecanismo citoprotector aún no es bien comprendido, se han hecho muchas hipótesis incluyendo: aumento en la producción de bicarbonato, inhibición del AMPc, aumento del flujo sanguíneo y aumento en la producción de moco, también se conoce que estos efectos no tienen relación con un aumento de las prostaglandinas endógenas (62).

b) Inhibidores de la Pepsina

Se conoce que la disminución en la actividad péptica del jugo gástrico puede acelerar la curación de la úlcera péptica. Hay un número de agentes disponibles para inhibir la actividad

péptica previniendo la interacción de enzima-substrato.

El Pepstatin es un pentapéptido derivado del Actinomices SP que se une al sitio activo de la pepsina e inhibe la función-enzimática de ésta. Aunque el Pepstatin ha demostrado que reduce la actividad péptica de la secreción gástrica, en estudios -- clínicos no ha sido efectivo para curar la úlcera gástrica (41)

-- El Sucralfate está formado por macroaniones, con carga negativa que inhiben la actividad péptica, previniendo la formación de complejos pepsina-substrato (41). (Debido a que este medicamento además de su acción antisecretora tiene acción citro- protectora se describirá en forma más amplia dentro de la clasificación de Agentes Citoprotectores y Antisecretores, página 24 .

c) Tricíclicos.

Tanto los antidepresivos tricíclicos como los no antidepresivos, disminuyen la secreción de ácido vía un efecto como - el anticolinérgico y el malato de trinipramina tiene un efecto - bloqueador H2. La terapia con Trinipramina ha demostrado mayor-efectividad que el placebo para el tratamiento de las úlceras - del canal pilórico (67,68).

La Pirenzepina es un componente tricíclico con propiedades anticolinérgicas que no tiene efecto antidepresivo y con menos efectos colaterales que los anticolinérgicos (68). Se piensa que tiene pocos efectos colaterales debido a una mayor afinidad- por la mucosa gástrica que por otros tejidos y debido a que no - cruza la barrera hemato-encefálica.

En estudios clínicos la Pirenzepina ha demostrado tener- mejores resultados que el placebo para el tratamiento de la úlce- ra gástrica. Su efecto terapéutico es un poco menor que el de - la Cimetidina (53).

La Trimipramina tiene un efecto comparable al de la Cimetidina en el tratamiento de la úlcera gástrica, pero además de los efectos colinérgicos colaterales, causa somnolencia (53, 41)

d) Otros agentes antisecretores.

La Calcitonina ha demostrado prevenir las úlceras producidas con Reserpina, Gastrina, Serotonina y Stress físico en estudios experimentales hechos en ratas. Su papel en Humanos aún no ha sido estudiado (41).

Agentes corticohipotalámicos: El Sulpride, ha sido eficaz en el tratamiento de un número pequeño de pacientes con úlcera gástrica, se requieren de más estudios clínicos para su uso (68).

Los bloqueadores de los canales lentos de calcio, al parecer inhiben la estimulación colinérgica de la función de las células parietales, se requiere de aún más investigación para su uso en el tratamiento de la úlcera gástrica (41).

La secretina, en estudios experimentales ha mostrado los siguientes efectos benéficos: inhibición de la secreción de ácido gástrico y estimulación de la secreción de Bicarbonato por el páncreas. En diferentes estudios clínicos no ha mostrado efectividad para el tratamiento de la úlcera gástrica. En el estudio realizado por Díaz PG y Morales CI, se demostró que la Secretina no fue eficaz para el tratamiento del STDA activo. Se requieren de más estudios clínicos para valorar su utilidad en forma tanto profiláctica como también en entidades específicas, úlcera péptica, duodenal y gástrica (2)

La Somatostatina inhibe la formación de gastrina y la secreción de ácido por las células parietales, se requieren de --

más estudios para la valoración de su utilidad en el tratamiento de STDA y la úlcera péptica (69)

El Omeprazole es un sustituto del Benzimidazole, que tiene efecto inhibidor potente sobre la secreción de ácido, aparentemente actúa por inhibición de la H^+ , K^+ ATP asa en las células parietales, 24 horas después de la administración de una sola dosis de este medicamento se inhibe casi el 50% de la secreción-ácida estimulada por pentagastrina (48)

3.- Agentes Citoprotectores.

Las alteraciones en la integridad estructural de la superficie del gel mucoso y del epitelio gástrico o en otras características, la secreción gástrica de Bicarbonato, son importantes en la patogénesis de la úlcera péptica. Muchos agentes con efecto citoprotector han mostrado ser efectivos tanto en la prevención como en la curación a corto plazo de la úlcera gástrica (70, 71).

a) Bismuto coloidal.

El bismuto dicitrato tripotásico es el bismuto coloidal más estudiado en el tratamiento de la úlcera péptica, éste protege a la ulceración por uniones con las proteínas en la base de la úlcera y en el medio ambiente ácido también ha demostrado tener una actividad anti-péptica, estimulando también la secreción de moco. En estudios experimentales hechos en ratas ha demostrado que previene las ulceraciones gástricas producidas por aspirina, acetado de cortisona, fenilbutazona, fosfato de histamina, ligadura del pílora y stress físico. Muchos estudios clínicos han demostrado que éste es mejor que el placebo en el tratamiento de la úlcera gástri --

ca. No se han reportado efectos colaterales serios asociados con su uso, produce evacuaciones de color negruzco que se pueden confundir con melena. La leche y los antiácidos interfieren con su acción, por lo cual debe ser evitada su ingestión en forma simultánea (41).

b) Carbenoxolona.

Tiene un efecto parecido al de la Aldosterona, por lo que produce retención de sodio y agua como también hipokalemia en un 25 a 50% de los pacientes. Tiene muchas propiedades citoprotectoras:

Aumenta la secreción y la viscosidad del moco gástrico
Aumenta la vida media de las células gástricas epiteliales.

Inhibe la retrodifusión de iones H^+

Reduce la cantidad de actividad péptica.

Los estudios clínicos han demostrado que tiene utilidad para el tratamiento de la úlcera gástrica. Sin embargo, la recurrencia de las úlceras al suspender el tratamiento es del 40 al 50%, al mantener el tratamiento se reduce al 25%.

Para el control de sus efectos colaterales hay que restringir el Na, dar una dieta rica en potasio y usar diuréticos como la clorotiazida o la Espirinolactora (41, 53).

c) Colestiramina:

Es una resina básica de intercambio aniónico. Los estudios clínicos no han demostrado su efectividad para el tratamiento de la úlcera gástrica (72).

4.- Agentes Citoprotectores y Antisecretorios.

a) Sucralfate: es una sal aluminica de un disacárido sulfatado. Su habilidad para curar las úlceras está relacionado a su habilidad para unirse al tejido inflamado, formando puentes polivalentes con las cargas positivas de las protefmas en el exudado de la base de la úlcera, como la albumina, el fibrinógeno y las globulinas, también inhibe la actividad de la pepsina por competencia con el substrato protéico como también por absorción directa de la pepsina. La ventaja teórica mayor del sucralfate es que tiene muy pocos efectos colaterales, la constipación es el efecto adverso más común, aunque ocurre sólo en el 3% de los pacientes. Los pocos efectos colaterales que tiene se deben a que sólo el 5% de la droga administrada por vía oral es absorbida en forma sistémica.

El Sucralfate disminuye la absorción de algunas drogas - debido a que se une a éstas. (66, 53).

b) Prostaglandinas:

Las PGs han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la úlcera péptica en un número importante de estudios clínicos multicéntricos. (ver pág. 87)

IV. PROSTAGLANDINAS (PGs)

Las PGs son productos del metabolismo de ácidos poli-insaturados en forma particular al ácido araquidónico (AA), liberado de los fosfolípidos de la membrana celular por acción de la fosfolipasa A_2 en respuesta a una variedad de factores físicos, químicos y neurohumorales. Constituyen una familia químicamente relacionada con ácidos lípidos, siguiendo un grupo de ácidos grasos oxigenados de 20 carbonos esenciales insaturados cuya estructura básica es un anillo pentagonal con dos cadenas laterales: son considerados análogos del ácido prostanóico.

Aproximadamente han sido identificadas 20 diferentes prostaglandinas naturales, difiriendo una de la otra mayormente por cambios en el carbón del anillo 5 y el número de uniones dobles que forma la molécula; éstas caen en clases designadas por letras indicando diferentes substituciones en el anillo alfabéticamente y en el orden en que fueron descubiertas. Las clases principales son subdivididas de acuerdo con el número de uniones dobles en el sitio de la cadena indicado por el suscrito 1, 2, o 3 (73, 74, 75).

Las Prostaglandinas son formadas por un grupo de enzimas microsomales que actúan en el carbono-20 central de los ácidos grasos insaturados. Los precursores comunes de la PGs, Tx_s y Lt_s que existen son tres ácidos eicosapolienóicos: ácido trienoico (dihomo- γ -linoleico) ácido tetraenoico (ácido araquidónico) y el ácido pentainoico (74).

En el hombre el ácido tretaenoico (AA) es por mucho el más común, dando origen a las PGs de serie con suscrito 2. Este es derivado del ácido linoléico de la dieta, que después de su absorción por el intestino es esterificado y se presenta en el cuerpo como componente de los fosfolípidos de las membranas celu

lares y otros componentes de los fosfolípidos de las membranas celulares y otros componentes lípidos. La hidrólisis del ácido araquidónico (AA) esterificado provee el primer caso controlado en la formación de la PGs.

El ácido dihomo- γ -linoleico (ácido trienoico) que tiene una unión doble menos que el ácido araquidónico, aumenta a las prostaglandinas de la serie con suscrito-1.

El ácido Pentaenoico que es muy raro, deriva de ácidos grasos con tres uniones dobles es convertido a PGs de la serie con suscrito-3 (76, 74).

1. Historia:

Estas fueron relacionadas en forma casual con la diabetes mellitus, desde 1876 Ebstein señaló que el salicilato sódico podía utilizarse en forma terapéutica en pacientes con hiperglucemia, para disminuir la cantidad de glucosa eliminada por la orina, a lo cual se le prestó poca atención, especialmente después de que se descubrió la insulina en 1921 (77).

La existencia de prostaglandinas se conoce desde hace medio siglo, los primeros en observarlas fueron Kurzok y Lieb en 1930, ellos observaron que el útero humano se relajaba y se contraía cuando era expuesto al sémen humano (78).

A mediados de los años 30, en forma independiente, Von Eytler en Suiza y Goldblatt en Inglaterra extractaron PGs en forma cruda del líquido seminal en el hombre y de glándulas vasculares de ovejas reportaron que éstas contraían al músculo liso y tenían actividad vasodepresora. (79, 80)

En 1950 Bergstrom y Sjovald aislaron prostaglandinas en-

forma pura, en los primeros años de los 60 determinaron su estructura química y hasta en 1971 Vane, Smith, Willins, Ferreira y Moncada señalaron que ciertas drogas anti-inflamatorias, como la aspirina e indometacina inhibían la síntesis de prostaglandinas, estos investigadores supusieron que tal inhibición explicaba las acciones de estas drogas como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos, en forma más reciente varios investigadores han demostrado que los agentes anti-inflamatorios esteroides tienen una capacidad similar (81, 82, 83, 84).

Con la identificación de dos endoperóxidos cíclicos inestables (PGG_2 y PGH_2) se hizo énfasis en la transferencia de prostaglandinas primarias (serie E y F) a otros productos biológicamente activos del metabolismo del ácido araquidónico (AA), resultando el descubrimiento del Troboxano A_2 (TxA_2) y la prostaglandina (PGI_2).

Además del mecanismo de la ciclooxygenasa fue identificada otra vía metabólica convirtiendo AA a hidroperóxidos (HPETE) y HRTE) y a Leucotrienos (LTs). El impacto del descubrimiento de las PGs y otros productos del AA, puede ser comparado únicamente con el que causaron los corticoides en los años 40 y 50 (74).

2. Biosíntesis y Metabolismo de las Prostaglandinas.

Una gran variedad de factores pueden activar a la enzima fosfolipasa A2 dando lugar a precursores libres de ácido para dar acceso a complejos enzimáticos presentes en la mayoría de los tejidos. La cadena de eventos que conducen a la liberación y metabolismo del ácido araquidónico de la membrana de fosfolípidos, pueden ser iniciados por: estimulación nerviosa, neurotransmisores (por epinefrina), neuropéptidos, (somatostatina), agentes humorales (bradicinina), factores físicos y químicos, co

mo un esfuerzo mecánico, cualquier deformación de la membrana celular como un estrechamiento en los vasos sanguíneos, la inflamación de los pulmones o la contracción del intestino, pueden conducir a la formación de prostaglandinas en condiciones fisiológicas (85, 86).

Muchas condiciones patológicas pueden aumentar la síntesis de prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos. Cualquier daño tisular, aparte del trauma aumentan la generación de productos de la ciclo-oxigenasa, ejemplo: la lesión tisular por una reacción anafiláctica o el edema pueden aumentar la síntesis de prostaglandinas en el pulmón, y pueden contribuir al aumento en la permeabilidad vascular. La hipoxia aguda o la exposición al tabaco, también pueden aumentar la producción de prostaglandinas. La isquemia cardíaca favorece a la síntesis de productos vasoconstrictores por encima de los metabolitos normales del AA, va vasodilatadores; por lo tanto muchas clases de tejidos lesionados pueden conducir al aumento de la producción de prostaglandinas y leucotrienos. La ruptura del lisosoma con liberación de otra cantidad de enzimas fosfolipasas pueden hidrolizar al ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana celular (87, 88).

A partir de la liberación de ácidos grasos, éstos pueden seguir dos vías, la de la lipo-oxigenasa que da origen a los leucotrienos y otros ácidos insaturados y la de la ciclo-oxigenasa, que da origen a las prostaglandinas y tromboxanos.

La significancia de la lipo-oxigenasa aún se está investigando, como en la vía de la ciclooxigenasa, los primeros productos formados son hidroperóxidos (HPET), los cuales son convertidos por las peroxidases correspondientes, a hidróxidos (HETE), dando origen a leucotrienos (89)

El primer producto de la ciclo-oxigenasa es un endoperóxido cíclico inestable PGG_2 , que puede proceder tanto en forma es

pontánea o por la vía de la peroxidada a la PGH₂. La PGH₂ es un intermediario común para el TXA₂, la PGD₂ y PGE₂. La PGH₂ se puede convertir en PGE₂ como también en su isómero PGD₂, por acción de un endoperóxido isomerasa. La acción combinada de esta isomerasa y una reductasa, conduce a PGF₂ alfa. En ciertos tejidos, la interconversión de prostaglandinas E₂ y PGF₂ alfa es catalizada por una 9-keto-reductasa. La PGE₂ se puede convertir en PGA₂ por deshidratación y por isomeración a PGB₂. En el plasma de algunas especies, la PGA₂ se transforma en PGC₂ por una enzima isomerasa. La PGH₂ puede ser convertida por la sintetasa de prostaciclina a PGI₂. La PGI₂ es inestable bajo condiciones fisiológicas y es hidrolizada a un compuesto estable, la β-keto-PGF₂ alfa. La otra ruta del metabolismo de la PGH₂ es a TXA₂, que es otro componente inestable y altamente activo, formado por enzimas tromboxano sintetasa. El TXA₂ es hidrolizado en forma no enzimática a hemacetaloxano TXE₂ (89, 90, 91).

No todos los metabolitos son formados en cada tejido cuando el ácido araquidónico es liberado; esto depende de las enzimas más activas en los tejidos involucrados. Todos los tejidos contienen fosfolípidos y cuando menos algo de ciclo oxigenasa y lipo-oxigenasa. La mayoría de los tejidos son capaces de sintetizar PG endoperóxidos del ácido araquidónico libre, pero los factores que controlan los pasos futuros no están bien definidos. Muchos tejidos como (pulmón, bazo, tracto gastrointestinal, tiroides y glándulas adrenales) son capaces de sintetizar en forma predominante alguno en especial, por ejemplo: PGE₂ (las vesículas seminales), PGI₂ (la pared de los vasos), TXs (las plaquetas), o PGD₂ (los mastocitos).

Hay muchos mecanismos existentes que catabolizan e inactivan a los metabolitos biológicamente activos del ácido araquidónico. Los intermediarios PGG₂ y PGH₂ son altamente inestables. Las prostaglandinas son inactivadas en forma rápida y el primer-

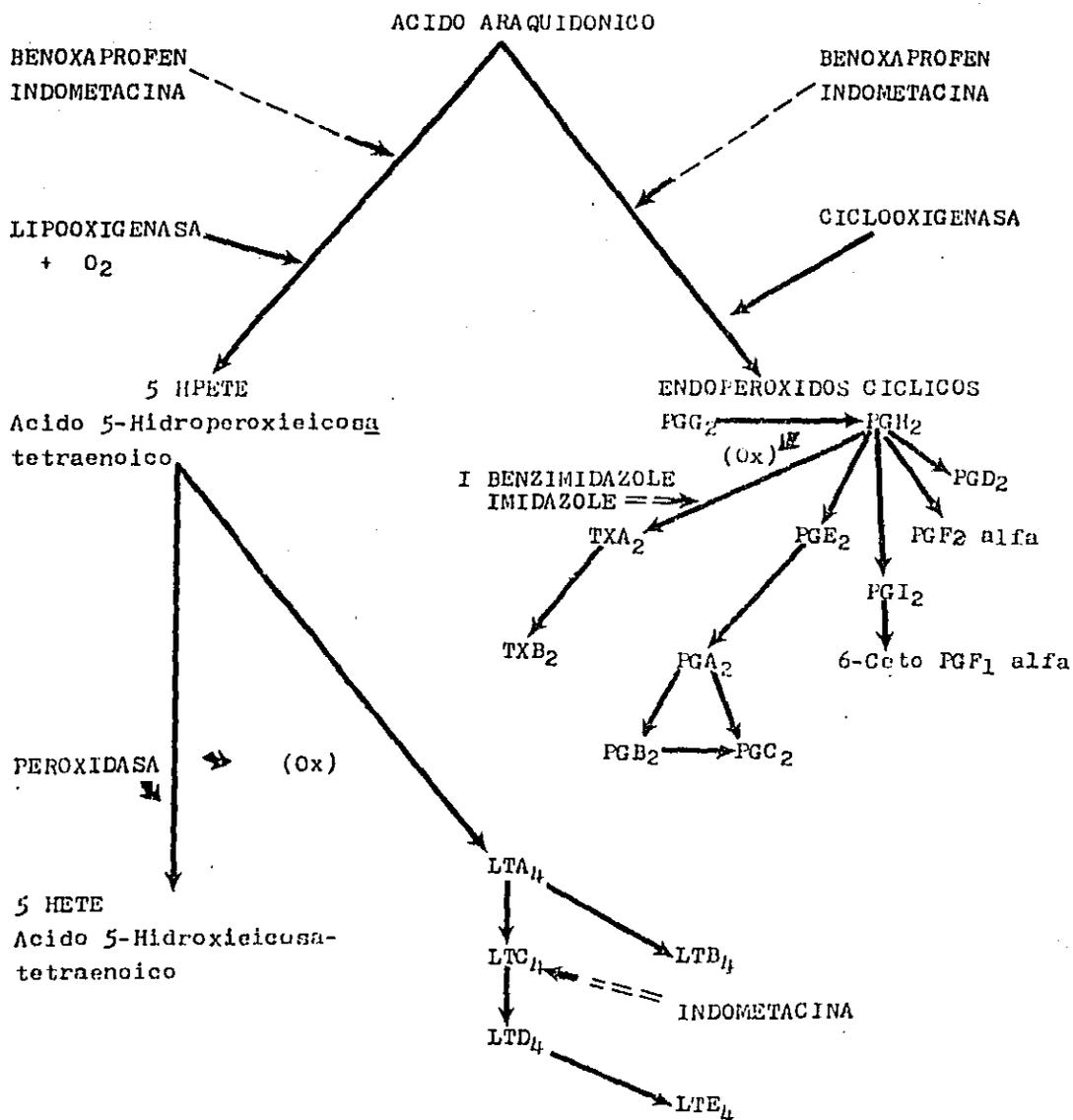
paso es la oxidación del grupo hidroxilo del C-15 por la 15-hi---roxi-PG-deshidrogenasa (la PGDH). Esta enzima está ampliamente distribuida en muchos tejidos, especialmente en el pulmón. Cerca del 95% de las prostaglandinas de la serie E y F, y no las de la serie D e I son metabolizadas por una sola pasada a través de la circulación pulmonar. El componente 15 Δ -keto es reducido por 3-reductasa (PGR) a la 13-14-dehidro Δ 3. En forma subsecuente a beta oxidación y la omega-oxidación de la cadena lateral causa la degradación futura, produciendo elevación del ácido decarboxílico en la orina. Tanto la PGDH y la PGR son enzimas intracelulares solubles, por lo tanto el sustrato puede pasar a través de la membrana celular antes de que la degradación pueda proceder.

.. La PGE₂ y la PGF₂ alfa naturales, pueden pasar a través de la membrana celular, y son rápidamente inactivadas en contraste, las prostaglandinas metiladas (16, 16 dimetil PGE₂), también cruza la membrana celular, pero no es sustrato para la PGDH; por lo tanto, éstas son transformadas por los tejidos pulmonares, siendo liberadas en forma lenta, y sin ningún cambio a la circulación. Lo que resulta en una actividad biológica prolongada. La prostaglandina I₂ es sustrato para la PGDH en vivo, pero no para transferirse en las células pulmonares, ésta puede pasar sin cambio a la sangre venosa y arterial. Tal selectividad en la inactivación no se ve en la mucosa gástrica intestinal o en el hígado donde de todas las prostaglandinas son inactivadas. Sin embargo, las prostaglandinas metiladas pueden escapar de la inactivación, siendo resistentes a la PGDH de la mucosa gástrica o hepática. Estas son activas cuando se dan por vía oral, en parte actuando sobre el volumen gástrico directamente sobre las glándulas gástricas. La PGD₂ y el TXA₂ no son degradados por la PGDH, aunque éstas poseen un grupo 15-hidroxilo. El TXA₂ es altamente inestable y se convierte en forma espontánea a TXB₂ que sigue la ruta catabólica de otras prostaglandinas. La PGI₂ también es hidrolizada en forma espontánea a 6-keto PGF₁ alfa inactiva (74).

FIGURA No. 3

ACIDOS GRASOS ESENCIALES DE LA DIETA

FOSFOLIPIDOS DE LA MEMBRANA CELULAR



3.- Influencia de la dieta sobre la producción de Prostaglandinas.

La actividad del sistema de prostaglandinas depende de la disponibilidad del ácido araquidónico (AA) como precursor en el sitio de almacenaje en la membrana fofolípida y de la liberación de AA de ésta.

La formación del precursor de prostaglandinas a partir del ácido linoléico y alfa linoléico de la dieta depende del estado nutricional y de la presencia de otros ácidos grasos que puedan competir con el AA por la ciclooxigenasa o lipooxigenasa.

El ácido linoléico es un ácido esencial clásico que posterior a su absorción por el intestino es transformado en ácidos grasos derivativos de cadena larga como el diomo- γ -ácido linoléico el cual es precursor de las prostaglandinas de serie con subcrito-1. Esta transformación metabólica en ácidos grasos derivativos de cadena larga ocurre en forma considerable en el hígado.

El balance entre los niveles de ácido linoléico y de ácido alfa linoléico en la dieta, modula el ritmo relativo de la formación de ácidos grasos de cadena larga,

Varios regimenes dietéticos en el humano muestran una deficiencia en los ácidos grasos esenciales, disminuyéndose la producción de prostaglandinas, la sobre carga dietética de esos ácidos grasos aumenta en forma considerable la formación de prostaglandinas.

Los sujetos con una dieta rica en ácido linoléico también muestran una disminución en la agregación plaquetaria y una bajamortalidad por padecimientos cardiovasculares. Por lo tanto el aporte dietético de ácido linoléico puede influir en la producción de prostaglandinas y en la tendencia para padecimientos car-

diovasculares.

La vía más directa para producir estimulación dietética - de la formación de prostaglandinas es el ácido diomo- γ linoléico - o el ácido araquidónico en combinación con una ingesta baja en - grasas, para reducir la competencia con otros ácidos grasos insa - turados.

Un ejemplo de la influencia dietética sobre el sistema de prostaglandinas son los esquimales de Groenlandia que consumen - grandes cantidades de aceite de pescado tienen niveles bajos de - colesterol sanguíneo, baja incidencia de infarto del miocardio y - una tendencia al sangrado aumentada. Esto es debido a que el - aceite de pescado consumido por esas poblaciones tiene grandes - cantidades de ácido eicosapentaenoico (EPA) que como el ácido ara - quidónico es un ácido graso poli-insaturado. El EPA es incorpora - do dentro de los fosfolípidos de las plaquetas reemplazando al -- ácido araquidónico y ejerciendo un efecto antitrombótico debido - a que compite con el ácido araquidónico por la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, o por ser convertido a PGH₃, PGI₃, y TXA₃ que son menos pro agregatorios. Al mismo tiempo que la formación de TXA₂- plaquetario y la PGI₂ vascular está reducida en forma espontánea.

La prolongación del tiempo de sangrado en los esquimales - debido a dietas ricas en EPA puede ser reducida con administra - ción de aspirina, sugiriendo una disminución de TX, asociado con - una biosíntesis de PGI normal o posiblemente aumentada (74, 92, - 93, 94, 95).

Funciones fisiológicas, propiedades farmacológicas de las PGs:

4.- Prostaglandinas y pulmón.

Debido a que las prostaglandinas se forman con facilidad-

en el pulmón y algunas pueden ser secretadas hacia la gran circulación, el pulmón se pudiera considerar como un órgano endocrino (96, 97). Además de servir como órgano metabólico debido a que la actividad de la prostaglandina deshidrogenasa (PGDH) es intensa - a nivel pulmonar, produciendo un metabolito de prostaglandina relativamente inactivo que es el 13, 14-dehidro-15 ceto-PG (98,99). Hay que tomar en cuenta también que la producción de prostaglandinas a nivel pulmonar depende en gran parte de la disponibilidad de sustratos más que de la actividad del sistema de la ciclo-oxigenasa (100 y 101).

El metabolismo de las prostaglandinas en pulmón está limitado por la disponibilidad del transporte que permite la captación desde el lecho vascular pulmonar hacia las células que metabolizan a estas sustancias (102, 103).

- Las respuestas de la vía aérea, de los vasos pulmonares a las prostaglandinas parecen tener una gran importancia fisiológica y fisiopatológica, pues la magnitud de respuesta es mayor que la correspondiente a otras sustancias vasoactivas en el pulmón (104).

Enzimas terminales específicas transforman en forma rápida a los endoperóxidos intermedios en diversos productos vasoactivos incluyendo la prostaciclina (PGI_2), TXA_2 , PGF_2 Alfa PGE_2 , PGD_2 (PGA_2 y su isómero PGD_2), que son productos de la deshidratación de la PGE_2 , y no pueden estar presentes en el pulmón en condiciones fisiológicas (105).

El pulmón también capta y metaboliza prostaglandinas de las series E y F en forma rápida y selectiva, pero no las puede almacenar. La principal enzima del metabolismo pulmonar de las prostaglandinas es la PGDH (99)

El metabolito principal de los endoperóxido que las PGI_2 vino se elimina en cantidad importante por el pulmón, de los derivados del ácido araquidónico la PGI_2 es el producto vaso activo principal formado en el tejido vascular (106, 107, 108, 109).

La gran extensión del endotelio vascular pulmonar proporciona al pulmón un enorme potencial para la producción de prostaciclina, la cual es un poderoso vaso dilatador pulmonar y de la gran circulación y constituye también el único producto del ácido araquidónico que puede dilatar la red vascular pulmonar madura (110).

La acción vasodilatadora pulmonar de la PGI_2 , no es muy manifiesta en condiciones fisiológicas, su capacidad vasodilatadora se observa con mayor facilidad en estados de hipertensión pulmonar. Otros estudios han demostrado que la PGI_2 también tiene un efecto broncodilatador y aunque ésta no se metaboliza en la red vascular pulmonar, es inestable a un pH fisiológico. Debido a que la PGI_2 puede dilatar a la red vascular constreñida, impedir la agregación intrapulmonar de plaquetas, dilatar la vía aérea, este agente pudiera tener una amplia aplicación en la investigación clínica.

Otro metabolito importante de la PGH_2 es el TXA_2 , que es diez veces más potente que los endoperóxidos para producir agregación plaquetaria, se puede pensar que el TXA_2 puede desencadenar hipertensión pulmonar constriñendo en forma directa al lecho vascular pulmonar y contribuyendo a la obstrucción mecánica de la microcirculación por agregación plaquetaria. Este también puede producir broncoconstricción y se puede considerar como un vaso constríctor y bronco constríctor endógeno muy potente en situaciones patológicas (113, 114).

Además del TXA_2 y la PGI_2 en el pulmón se forman prostaglandinas primarias (PGE_2 , PGF_2 Alfa y PGD_2). La PGF_2 alfa tiene un efecto vaso constríctor pulmonar poderoso, este efecto con --

trasta con su acción casi insignificante sobre la presión arterial sistémica o la resistencia vascular sistémica (105, 115, - 116). La PGF_2 Alfa también es considerada como un poderoso bronco constrictor en el hombre (117, 118, 119), aunque su actividad es corta debido a que ésta es inactivada con sólo una pasada por la circulación pulmonar (115).

La PGE_2 produce una ligera respuesta vasoconstrictora a nivel pulmonar, ésta es diez veces menor que la respuesta a la PGF_2 Alfa.

La PGD_2 ejerce una acción vasoconstrictora similar a la de la PGF_2 Alfa en algunas especies. En los perros aumenta la resistencia de la vía aérea y disminuye la distensibilidad pulmonar el volúmen ventilatorio y el flujo expiratorio (155, 156 y 157).- Aunque la PGD_2 es un isómero de la PGE_2 , su acción en el pulmón es más intensa.

Las prostaglandinas liberadas a nivel pulmonar pueden afectar la secreción de noradrenalina y la respuesta de ésta en las terminaciones adrenérgicas y en los vasos pulmonares, en consecuencia influir en el tono del lecho vascular pulmonar (158).

Además de las prostaglandinas en el pulmón se pueden formar los leucotrienos que producen contracción del músculo liso en las vías aéreas pulmonares y pueden alterar la permeabilidad y el tono de la microcirculación de piel y otros tejidos. El LTC_4 y el LTD_4 son casi mil veces más potentes que la histamina para producir contracción de bronquios humanos aislados, su efecto no es bloqueado por antagonistas de los receptores muscarínicos, como también de histamina, incluyendo la atropina y meperidina (159, - 160). Por lo tanto los leucotrienos deben ser considerados como posibles mediadores fisiopatológicos causantes del bronco espasmo y el edema de la mucosa en el asma bronquial.

El LTD₄ es con mucho el factor quimio-táxico más potente de los leucocitos polimorfo nucleares en el hombre (120). El-LTE₄, 5HETE y el 12HETE aumentan la migración de neutrófilos y -- eucinófilos, aumentan la expresión de receptores de complemento -- sobre estas células y elevan la concentración de GMP cíclico en -- los neutrófilos (121, 122).

Debido a que los derivados de la lipooxigenasa son mediadores de componentes tanto celulares como humorales de las reacciones alérgicas humanas y a que tienen componentes contractiles-vaso activos pudieran desempeñar un papel importante en estados -- de hipersensibilidad, aunque en los pacientes con asma bronquial -- y otros estados alérgicos, el estado clínico no mejora con la administración de indometacina (123).

Si en la práctica clínica los anti-inflamatorios no esteroideos desplazan al metabolismo del ácido araquidónico hacia la lipooxigenasa y los leucotrienos, cabría sospechar que estos -- agentes agravarían los estados alérgicos. Aunque son raros, hay -- casos en que se provoca una crisis asmática por la administración de ácido acetyl salicílico y éste pudiera ser un ejemplo del efecto de leucotrienos o bien de la respuesta a la supresión de la -- PGE₂ que tiene acción bronco dilatadora.

La respuesta vaso constrictora pulmonar hipóxica no depende al parecer de la acción de las prostaglandinas, pues los anti-inflamatorios no esteroideos no la inhiben y por el contrario en ocasiones la aumentan (124, 125), sugiriendo que normalmente se -- generan prostaglandinas vaso dilatadoras para compensar en parte la vaso constricción. En la mayor parte de las especies el producto principal del metabolismo del ácido araquidónico en la circulación pulmonar es la PGI₂ que tiene un efecto vaso dilatador y anti-agregante plaquetario. Los vasos se contraen cuando se inhibe la producción de PGI₂ con anti-inflamatorios no esteroideos.

Las prostaglandinas desempeñan un papel relativamente pequeño en las enfermedades pulmonares, la PGE_2 y la PGI_2 pueden retrasar el cierre del conducto arterioso permeable, la PGE_2 se ha empleado en lesiones cardíacas congénitas que provocan hipertensión pulmonar (126).

5.- Prostaglandinas, Sistema Cardio-Vascular y Plaquetas.

La Prostaciclina (PGI_2) es el inhibidor endógeno más potente hasta ahora descubierto de la agregación plaquetaria, éste es 30 a 40 veces más potente que la PGE_1 , y más de mil veces más activa que la adenocina. En vivo la PGI_2 aplicada localmente en bajas concentraciones inhibe la formación de trombos producida por ADP en la microcirculación (127, 128). Desde que ésta es generada en grandes cantidades por las células endoteliales, al parecer su papel fisiológico es el de inhibir la adhesión plaquetaria al endotelio e impedir la formación de trombos, ésta también puede inhibir la movilización de fibrinógeno a los sitios de unión en las plaquetas humanas y por lo tanto puede limitar la magnitud de la interacción fibrinógeno-plaquetaria. Además puede aumentar la actividad fibrinolítica a nivel pulmonar (128).

Por otro lado, el mayor producto del metabolismo del ácido araquidónico en las plaquetas es el TXA_2 . Al parecer cuando se inicia el estímulo para la cascada endógena del ácido araquidónico a nivel plaquetario, los endoperóxidos de prostaglandinas que se generan son convertidos predominantemente a TXA_2 que es el estimulador más potente de la agregación plaquetaria y tiene un efecto vaso constrictor importante.

La PGI_2 y el TXA_2 muestran efectos opuestos en la concentración de AMP_c sobre la superficie celular, dando un mecanismo de control balanceado que afecta a ambos, las plaquetas y los vasos.

La PGI_2 inhibe la agregación plaquetaria por estimulación de la adenil ciclasa conduciendo a un aumento de los niveles de -AMP en las plaquetas.

La PGI_2 , PGE_1 y la PGD_2 aumentan la actividad de la adenil ciclasa por acción en dos receptores distintos sobre las membrana plaquetaria, la PGE_1 y la PGI_2 actúan en uno de los receptores mientras que la PGD_2 actúa en el otro (127).

El TXA_2 aumenta la concentración de calcio, inhibe la fosfolipasa plaquetaria y la ciclo-oxigenasa plaquetaria.

Los glóbulos rojos también tienen receptores de membrana para la PGI_2 , con una capacidad para aumentar la actividad de la adenil ciclasa y aumentar consecuentemente los niveles de AMP_c. - Lo que ha demostrado que aumenta la deformabilidad de los glóbulos rojos y por lo tanto el flujo sanguíneo a través de la microcirculación (134).

La PGI_2 tiene una acción vaso dilatadora potente en el lecho vascular mesentérico, circulación gástrica, coronaria, pulmonar y renal (129, 130).

Debido a que la PGI_2 tiene una actividad vaso dilatadora potente en muchos de los lechos vasculares la generación de ésta pudiera estar involucrada en la modulación del flujo sanguíneo local y la respuesta hiperémica funcional de los tejidos (131).

La capacidad para generar PGI_2 es mayor en el endotelio vascular y disminuye en forma progresiva hacia la adventicia.

Debido a que la PGI_2 puede resistir a la inactivación pulmonar, algunos investigadores han propuesto que ésta pudiera funcionar como una hormona circulante, pero su inactividad biológica sugiere que actúa como un factor local (132, 133).

El gasto cardíaco generalmente se incrementa con la acción de las prostaglandinas debido a un efecto inotrópico directo de las series E e I y un aumento de la frecuencia cardíaca por acción de la serie J reflejando una respuesta a la caída de la resistencia vascular periférica total (135).

El tromboxano A_2 causa vaso constricción inmediata en varios lechos vasculares, ejemplo: vasos mesentéricos y femorales.- Al igual que en la función plaquetaria, las propiedades vaso activas directamente opuestas del TXA_2 y la PGI_2 pudieran jugar un papel importante en la regulación del tono vascular y en la perfusión tisular, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Una deficiencia en la formación de PGI_2 con un desbalance subsecuente entre la PGI_2 y el TXA_2 pudieran ser factores importantes en los padecimientos arterio escleróticos y trombo embólicos, como también en general se ha visto que en los padecimientos trombóticos la producción de TXA_2 está aumentada (136, 137).

6.- Prostaglandinas y sistema nervioso.

En la neurotransmisión sináptica las prostaglandinas inhiben la liberación de norepinefrina de los nervios autonómicos periféricos, con la supresión de la formación de prostaglandinas aumenta la liberación de norepinefrina y por lo tanto las prostaglandinas pueden participar en la retro-alimentación del control de la transmisión sináptica (138).

La PGE_2 y la PGI_2 sensibilizan a las terminaciones nerviosas aferentes para la estimulación mecánica y química, éstas al parecer actúan a nivel de los nociceptores periféricos vía estimulación del sistema adenil ciclasa/ AMP_c .

La prostaglandina que más abunda en el cerebro es la PGE_2 , la cual se encuentra en mayor cantidad a nivel de la glándula pineal, eminencia media e hipocampo, la PGI_2 que es originaria del-

tejido vascular se encuentra en cantidades considerables en el líquido céfalo raquídeo (139, 138).

Las prostaglandinas endógenas han sido asociadas con la circulación cerebral, neuro modulación y regulación de la temperatura. Tanto la PGI_2 como la PGE_2 causan un aumento del flujo sanguíneo cerebral. Se ha sugerido por evidencia experimental que la PGE_2 es mediadora de la fiebre inducida por pirógenos, los pirógenos estimulan la liberación de PGE_2 en el cerebro, y la inhibición de la ciclo oxigenasa por indometacina reduce la liberación de PGE_2 por pirógenos y reduce la fiebre (140).

El papel fisiopatológico de las prostaglandinas en padecimientos como ataques isquémicos o vaso espasmo a nivel cerebral aún no se ha demostrado (140).

7.- Prostaglandinas en el sistema reproductivo y endocrino.

Ha sido demostrado que las prostaglandinas afectan la secreción hipofisaria de gonadotropinas y se sugiere que estimulan la liberación de gonadotropina, actuando a nivel del hipotálamo.- El uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandina ha demostrado que disminuye la secreción de LH. La estimulación con nor-epinefrina y epinefrina produce liberación de LHRH y prostaglandinas, pudiéndose bloquear este efecto con la administración de anti inflamatorios no esteroideos (141).

Está comprobado que la formación de prostaglandinas aumenta durante el proceso de maduración folicular y que la ovulación depende de la LH, que estimula la producción de prostaglandinas en el folículo en desarrollo. La inducción de la ovulación por LH -- está mediada por prostaglandinas y nucleótidos cíclicos.

El aumento de la síntesis de prostaglandinas en el endome

trio ha sido implicado en la patogénesis de la dismenorrea y el tratamiento con inhibidores de la ciclo oxigenasa reduce el dolor en estas condiciones.

Los niveles de prostaglandina en sangre en el líquido amniótico de la mujer embarazada tienden a aumentar durante la labor de parto y se asocia con la iniciación de las contracciones uterinas y con el mantenimiento de éstas. Lo que es apoyado por la evidencia clínica de que el tratamiento con ácido acetil salicílico o indometacina en los dos últimos trimestres del embarazo puede retardar la aparición de la labor de parto y aumentar el tiempo de labor espontánea. (142).

La patogénesis de la pre-eclampsia aún no ha sido aclarada, sin embargo el síndrome clínico de vaso constricción, hipertensión materna e incremento del consumo plaquetario con una perfusión placentaria disminuida, sugiere un desequilibrio en la producción de la PGI_2 y existen evidencias experimentales que apoyan esta hipótesis (145). La síntesis de PGI_2 se ha encontrado reducida en los vasos del cordón umbilical de recién nacidos de pacientes con pre-eclampsia, como también se ha demostrado una baja actividad de la PGI_2 , en el líquido amniótico de esas pacientes (143).

El alto contenido de prostaglandinas en el semen y su alta absorción por la vagina, conduce a la especulación de que las prostaglandinas depositadas durante el coito pudieran facilitar el transporte del semen dentro del útero y hacia las trompas de falopio, conduciendo a la fertilización del óvulo. Una deficiencia de las prostaglandinas en el semen ha sido considerada como resultado de infertilidad en el hombre.

Tanto la PGE_2 como la PGF_2 son usadas ampliamente como abortivos en el embarazo temprano, pero éstas producen reacciones adversas frecuentes (vómito y diarrea). Se dice que la PGE_2 podría tener valor en el tratamiento en el aborto fallido o para indu-

cir aborto hasta el mes y medio de embarazo.

8.- Prostaglandinas y la función renal.

Las prostaglandinas E_2 , I_2 , D_2 tienen acción vaso dilatadora, cuando se infunden en la arteria renal aumentan el flujo -- sanguíneo renal y la redistribución de sangre hacia la corteza -- interna, con una disminución en la resistencia vascular renal -- (145). La médula renal tiene una alta capacidad para producir --- PGE_2 , PGF_2 Alfa, PGD_2 y PGI_2 a partir del ácido araquidónico in -- fundido dentro de la arteria renal o liberado en forma endógena -- por la bradicinina en el riñón (146, 147). Tanto las arterias afe -- rentes como los glomérulos son capaces de producir PGE_2 y PGI_2 . -- La corteza renal tiene una capacidad menor para producir prosta -- glandinas primarias, pero forma cantidades sustanciales de PGI_2 -- en el endotelio vascular cortical.

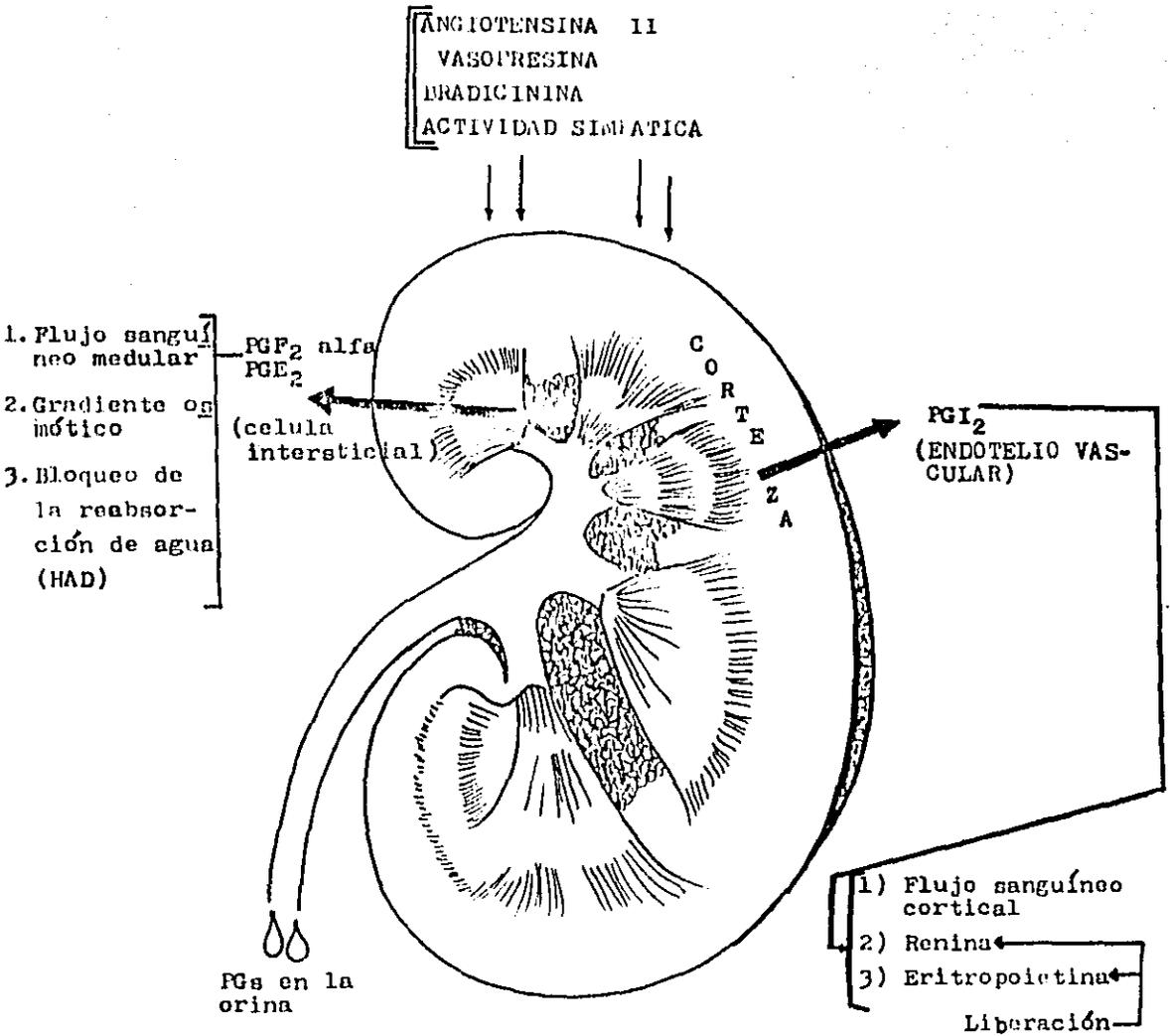
Se ha sugerido que las prostaglandinas son responsables -- de la hiperemia reactiva y la modulación del flujo sanguíneo re -- nal, las bien conocidas propiedades antihipertensivas de un riñón -- funcionalmente normal han sido atribuidas en parte a la síntesis -- de prostaglandinas y su liberación dentro del torrente circulato -- rio. Sin embargo, tanto en el perro, el conejo y en el hombre la -- administración de Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas -- no altera el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la -- circulación intrarrenal, pudiendo esto significar que las prosta -- glandinas endógenas no contribuyan en la regulación fisiológica -- de la circulación renal aunque se ha visto que las prostaglandi -- nas protegen al riñón en contra del efecto vaso constrictor de -- la norepinefrina y la angiotensiva II, lo que ha hecho pensar que -- la autoregualción renal bajo condiciones basales o normales no es -- tá influida por las prostaglandinas, pero que en estados de is -- quemia o alteración dela dinámica circulatoria, la producción de -- las prostaglandinas se incrementa y éstas suelen actuar en forma -- protectora y autoreguladora (145).

La angiotensina, calcio y las prostaglandinas con efecto vaso constrictor, como también el TXA_2 disminuyen la liberación de renina secretada por las células yuxtaglomerulares del riñón. La PGA_2 , PGI_2 y la PGE_2 producen liberación de renina cuando se inyectan en los vasos renales. El ácido araquidónico provoca liberación de renina sin modificar la presión arterial y este efecto se puede bloquear con inhibidores de la síntesis de prostaglandina. La liberación de renina provocada por la administración de Furosemide puede bloquearse con inhibidores de la síntesis de prostaglandina, todo esto sugiere que las prostaglandinas también ejercen una acción directa sobre las células secretoras de renina (146, 157, 148, 149, 150, 151).

El aumento del flujo sanguíneo renal inducido por prostaglandinas es acompañado por aumento de la diuresis, natriuresis y caliuresis, probablemente como resultado de la acción directa de las prostaglandinas sobre los procesos del transporte tubular y redistribución del flujo sanguíneo renal (152, 153). Las prostaglandinas pueden afectar la liberación de renina por modular la actividad de los baro receptores y de los receptores de la mácula densa. Las prostaglandinas de serie E inhiben la reabsorción de agua en los ductos colectores, probablemente por inhibición de la formación de AMP_c o por redistribución del flujo sanguíneo renal.

Las prostaglandinas pueden aumentar la producción de eritropoietina y este efecto puede ser bloqueado por anti inflamatorios no esteroideos (154). Ver figura No. 4 pág. 45.

ESTIMULO



Papel de las prostaglandinas en la fisiología renal

Tomado de : Konturek SJ, Fawlik W: Physiology and pharmacology of Prostaglandins. Dig Dis Sci, 1986; 31; 2(Suppl) pag: 11 s.

9. Prostaglandinas en tubo digestivo

Las prostaglandinas I, F y E han sido encontradas en la mucosa y jugo gástrico, como también en la mucosa y secreciones intestinales, éstas son sintetizadas en cantidades importantes -- por el tejido del tracto gastro intestinal. En forma cuantitativa la prostaglandina predominante en el tubo digestivo es la PGE_2 (74, 161). También se han identificado en el epitelio del estómago las enzimas responsables de la biosíntesis y la degradación de prostaglandinas (161).

Las prostaglandinas son liberadas bajo varias condiciones tales como estimulación neuro-humoral de la secreción de glándulas digestivas, compresión mecánica sobre la pared intestinal, acción de varios factores neuro-humorales (acetil colina, norepinefrina-angiotensina, bradicinina, histamina, etc.), y la presencia de -- soluciones hiperosmolares u otros irritantes en el lumen intestinal.

a) Inhibición de la secreción ácida.- Las prostaglandinas de grupos E (PEG_1 , PGE_2) A (PGA_2) e I y sus derivados sintéticos metilados son potentes inhibidores de la secreción ácida gástrica, -- tanto basal como estimulada (163, 161). Se ha demostrado que las PGI_2 es mucho más potente que la PGE_2 en inhibir la secreción -- ácida gástrica cuando son administradas en forma intravenosa. En cambio cuando se dan en forma intraarterial la PGE_2 es más potente en inhibir la secreción ácida y en contraste la PGI_1 causa -- una disminución del flujo sanguíneo de la mucosa. Los análogos metilados de la PGE_2 mostraron ser varias veces más potente que las PGE_2 naturales para inhibir la secreción de ácido gástrico en animales y humanos, tanto cuando fueron administrados IV o VD. La -- PGE_2 y la PGE_1 naturales son inactivadas cuando se administran -- por vía oral y son capaces de inhibir la secreción ácida gástrica inducidas por histamina y pentagastrina cuando se administran IV.

Prostanoides del tipo E e I inhiben en forma selectiva la

estimulación de la histamina sobre las células parietales. Este efecto directo de las prostaglandinas (PGE_2) parece estar mediado a nivel de receptores o de la adenil ciclasa, aunque la PGE_2 inhibe la estimulación de la histamina a la célula parietal y la producción de AMP_c . En vista de la acción doble de las prostaglandinas en la mucosa gástrica y de su acción independiente para bloquear los receptores H_2 ha habido un interés considerable en desarrollar y evaluar un prostanoides estable para una eficacia terapéutica potencial en los padecimientos ácido pépticos.

Las prostaglandinas sintéticas (enprostil) no inhiben la respuesta a agentes colinérgicos o gastrina, lo que se ha interpretado como indicación de que el enprostil bloquea en forma selectiva la función de las células parietales activada por histamina. Condiciones similares han sido sugeridas con la PGE_2 y la prostaciclina.

Al parecer la activación de las células parietales por histamina aumenta la actividad de la adenil ciclasa, en cambio el efecto de la gastrina y los agentes colinérgicos está asociado a eventos relacionados con el calcio. La selectividad de acción de los prostanoides en bloquear la estimulación de la histamina sugieren una acción inhibitoria a lo largo de la cadena de eventos de la activación relacionadas con los receptores de histamina, adenil ciclasa o AMP_c dependiente de proteínasa.

En vivo la evidencia indica que las células parietales están bajo un tono basal, tanto los prostanoides o antagonistas H_2 pueden inhibir la acción de la histamina endógena. Un argumento similar podría explicar la inhibición de los prostanoides a la secreción de ácido estimulada por vía colinérgica.

La inhibición de los prostanoides a la secreción de ácido puede también reflejar acciones múltiples. Los prostanoides inhi-

ben la liberación de histamina por los mastocitos y estudiando a los mastocitos del fundus gástrico de caninos se ha encontrado que la PGE_2 inhibe la liberación de histamina. Las prostaglandinas inhiben la estimulación de la histamina. Las prostaglandinas inhiben la estimulación de la histamina en la generación de AMP_c por las células parietales, pero no la respuesta funcional del análogo dibutirilo de AMP_c lo que indica que las prostaglandinas actúan sobre el complejo de receptores de histamina adenilato ciclasa.

Las prostaglandinas bloquean a la histamina por la estimulación mediada por Forskolín, pero no la acción de análogos del AMP cíclico, lo que indica que la inhibición de los prostanooides en las células parietales está mediada por un efecto directo en la sub-unidad catalítica de la adenil ciclasa o vía guanin nucleótido inhibitorio en la unión proteica de la adenil ciclasa (Gi o Ni).

Análogos prostanooides seleccionados como el 16, 16-dimetil PGE_2 y el enprostil, aparentemente inhiben la liberación de gastrina en vivo por las células antrales. Se sospecha que hay muchos mecanismos por los cuales los prostanooides tienen acción anti-secretora.

Los receptores mediadores de la acción de los prostanooides, aparentan constituir una familia completa de sub-tipos de receptores relacionados. La inhibición de la función de las células parietales es mediada por un receptor que no hace discriminación entre los análogos prostanooides o grupos diferentes de prostaglandinas.

En conclusión los prostanooides inhiben la función de las células parietales mediando su acción a nivel de receptores, inhibiendo la secreción de las células antrales G, inhibiendo la liberación de histamina y la estimulación de adenil ciclasa, difi --

riendo de la especificidad de los receptores para prostanoïdes. - Una diferencia sutil en la especificidad del receptor puede influir marcadamente en el espectro de acción de las prostaglandinas, lo que modifica el aspecto de las diferentes acciones terapéuticas y efectos secundarios potenciales (172)

Las prostaglandinas tienen influencia en diferentes funciones gastro intestinales, se ha demostrado que las prostaglandinas pueden relajar y contraer el esfínter y esofágico inferior, contraer el músculo liso longitudinal y relajar el músculo liso circular del intestino, pueden inducir vómito y diarrea e inhibir la absorción de electrolitos y agua por el intestino delgado (161).

b) Acción de las prostaglandinas sobre la motilidad gastrointestinal.- La contracción del músculo liso circular proximal puede ser una acción importante para empujar el contenido líquido en el intestino, pero la relajación del músculo liso distal puede ser más importante para mover el contenido sólido. El colón distal y proximal tiene diferentes funciones.

Hay ciertas variaciones en el efecto de las prostaglandinas sobre la motilidad gastrointestinal, aunque éstas afectan el músculo liso de todo el tubo digestivo. El músculo longitudinal es contraído tanto por la PGE como por la PGF, y el músculo liso circular es relajado por la PGE y contraído por la PGF.

No se conoce en forma exacta el mecanismo por virtud del cual las prostaglandinas afectan la contracción del músculo liso. Hay por lo menos varios receptores de prostaglandinas que pueden responder a diferentes grupos de las mismas y en diferentes tejidos. La PGE podría estimular el músculo liso longitudinal actuando en receptores del músculo o en parte por estimulación de los nervios colinérgicos post ganglionares (164).

Motilidad esofágica: La administración de prostaglandinas

exógenas (E_1 y E_2) relajan el esfínter esofágico inferior, la -- PGF lo contrae. La administración de indometacina en el hombre -- para inhibir la síntesis de prostaglandinas origina un aumento -- de la presión en el esfínter esofágico inferior. El TXA_2 puede te -- ner mayor importancia para controlar la presión del esfínter eso -- fágico inferior. El imidazol que es un inhibidor selectivo del -- TXA_2 disminuye la contracción del esfínter esofágico inferior cau -- sado por ácido araquidónico. Todavía no se ha aclarado el papel -- de las prostaglandinas para conservar el tono del esfínter esofá -- gico inferior en el reflujo gástrico esofágico y la esofagitis, así -- como el posible valor terapéutico de la utilización de inhibido -- res de la síntesis de prostaglandinas.

Motilidad gástrica: La acción de las prostaglandinas so -- bre el músculo circular y longitudinal del estómago corresponde -- muy bien a las respuestas ya descritas, aunque con diferencias -- cuantitativas entre la respuesta del fundus gástrico y la del mús -- culo longitudinal del antro. Estos efectos de las prostaglandi -- nas sobre la motilidad gástrica probablemente tengan importancia -- en relación con el vaciamiento gástrico y los efectos sobre el es -- fínter pilórico. Se ha comprobado que la administración de PGE -- por vía oral se acompaña de reflujo biliar hacia el estómago. La -- administración de 16-16-dimetil PGE_2 retrasa el vaciamiento gá -- strico en ratas y en el hombre. Sin embargo, parece que en el hom -- bre la PGE administrada por vía oral no tiene un efecto muy inten -- so sobre el vaciamiento gástrico, fenómeno que es independiente -- de su acción sobre la secreción de hidrógeno.

Motilidad intestinal: Horton y colaboradores en 1968 fue -- ron los primeros en señalar la aparición de diarrea acuosa des -- pués de la administración de PGE_1 en el hombre, luego se demostró -- que el tránsito intestinal era más rápido después de la adminis -- tración de PGE_1 . Aunque la diarrea resulta no sólo del efecto so -- bre la motilidad intestinal, sino también de un efecto sobre la -- secreción de agua por el intestino. Tanto la PGE como la PGF gene --

ralmente producen contracciones del músculo longitudinal del colon humano aislado.

El hecho de que existen prostaglandinas en el intestino delgado y el intestino grueso sugieren un posible papel fisiológico de éstas sobre la motilidad intestinal y en la conservación del tono intestinal. También es posible que las prostaglandinas tengan importancia en la patogenia de diversos trastornos intestinales como la enfermedad inflamatoria y la enteritis o colitis por radiación (164).

c) Protección gástrica.

El estómago está expuesto en forma constante a muchos factores dañinos e irritantes, incluyendo su propia secreción de ácido y pepsina, reflujo de bilis del duodeno, comidas en forma indiscriminada con diferentes temperaturas y pH, micro organismos y en algunas ocasiones alcohol y drogas, a pesar de esta constante exposición a estos factores hostiles la mucosa gástrica usualmente es capaz de mantener su integridad.

Los mecanismos de protección del estómago sin embargo no son ilimitados y los insultos severos a la mucosa o la disminución de la resistencia de ésta pueden eventualmente conducir a daño crónico en forma de erosiones localizadas, ulceraciones, gastritis difusa, etc.

En estudios recientes con prostaglandinas y otras drogas se sugiere la posibilidad de un modo de tratamiento enteramente diferente para las lesiones gástricas crónicas o agudas basado en el descubrimiento de la propiedad de esos agentes denominada: "citoprotección".

Citoprotección.

Definición: Citoprotección es la propiedad de muchas prog

taglandinas de proteger a la mucosa gástrica y del intestino de la inflamación o necrosis producida por la exposición o agentes nocivos. Esta propiedad es separada y no tiene relación con la inhibición de la secreción ácida gástrica (166).

Las prostaglandinas de tipo E y muchos de sus análogos metilados son capaces de prevenir la formación de úlcera gástrica-- en ratas inducida por: ligadura pilórica, sección medular, admi - nistración de glucocorticoides, stress por frío, etanol, sales biliares y una amplia variedad de agentes anti inflamatorios no esteroideos.

Otros subgrupos de prostaglandinas, incluyendo A, B, C, - D, I y F también inhiben la formación de úlceras gástricas y duodenales en una variedad de modelos experimentales en animales y - finalmente hay un número de reportes que demuestran la propiedad de las prostaglandinas para acelerar el proceso de curación de -- las úlceras pépticas en humanos (161).

- Citroprotección directa.

Aunque los estudios iniciales sugerían que el efecto protector a la mucosa gástrica por las prostaglandinas era relacionado a su conocida función anti secretora, hallazgos experimentales futuros dieron evidencia de que otros mecanismos se encontraban involucrados: 1) El efecto protector fue observado en todas las - prostaglandinas (A, B, C, E, F₂alfa, F₂beta, e I) aunque algunas fueron más efectivas que otras. Hay que tomar en cuenta que la - F₂beta y la 6-keto-PGF₁alfa no afectan la secreción gástrica de ácido y sí demostraron protección, 2) Muchas de las prostaglandinas que poseen acción anti secretora también protegieron a la mucosa gástrica cuando se administraron en dosis no anti secreto -- ras (165, 161).

Este efecto protector se puede ver un minuto después de .

la administración oral y 5 minutos después de la administración-- subcutánea de prostaglandinas, el período de la acción protectora duró de 90 a 120 minutos (165).

Prostaglandinas endógenas y lesión de la mucosa gástrica.

El término de "citoprotección adaptativa" fué propuesto - por Robert en 1978. La administración de concentraciones sub ulce rogénicas de compuestos como el alcohol o ácidos biliares a ra -- tas, previno el desarrollo de úlceras cuando subsecuentemente se administraron concentraciones tóxicas de estos ulcerógenos, sin - embargo, cuando las ratas recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (Indometacina), antes de la administración -- inicial de las concentraciones bajas del ulcerógeno, la citopro -- tección adaptativa no ocurrió. Este hallazgo sugirió que la sínte sis endógena de prostaglandina fue mediadora de la citoprotección y en formas similares se demostró que el etanol a concentraciones apropiadas estimuló la síntesis de prostaglandinas (170). El au -- mento de la síntesis endógenas de prostaglandinas estimulado por la presencia de irritantes leves dentro del lúmen gástrico, po -- dría representar un mecanismo local y fisiológico de defensa para proteger la integridad de la mucosa gástrica (173).

La administración de etanol al 20% a ratas protegió al es tómago de la necrosis producida por la administración subsecuente de etanol absoluto (175). También parece que muchas drogas como - el sucralfate y omeprazole tienen efectos citoprotectores debido a que son irritantes moderados y activan la secreción endógena de prostaglandina. Esto es apoyado por estudios que demuestran que - el pre-tratamiento con indometacina abolió en forma marcada la -- protección histológica, macroscópica y funcional de la mucosa - gástrica por esas drogas.

Se conoce que la mucosa gástrica no sólo secreta PGE y I, sino también TXA_2 . Este compuesto es extremadamente lábil y tie-

ne un efecto vasoconstrictor potente. Cuando el TXA_2 es combinado con agentes nocivos como el taurocolato y es administrado en forma directa sobre la mucosa gástrica, causa mayor daño que cuando se administra sólo. Usando inhibidores específicos del TXA_2 como el OKY-1581 o el L-benzimidazole es posible reducir la generación de TXA_2 por las plaquetas y la mucosa gástrica y proteger a ésta, al menos en parte de la acción de ulcerógenos como el taurocolato. Este efecto favorable de los inhibidores específicos de la síntesis del TXA_2 sobre la integridad de la mucosa gástrica refleja no sólo la supresión del efecto vasoconstrictor y pro-ulcerogénico del TXA_2 endógeno, también resulta de un aumento de la generación de mayor cantidad de prostaglandinas, ya que el efecto protector de la síntesis de tromboxano puede ser abolido con el pre-tratamiento con Indometacina, la cual bloquea toda la vía de la ciclo oxigenasa (165).

La administración de etanol al 20% redujo en forma significativa el flujo neto de H^+ , Na^+ y K^+ inducido por una segunda o tercera exposición del epitelio gástrico a este agente nocivo. Cuando se administró Indometacina, este efecto de aumento en la barrera mucosa gástrica no fue observado y se produjeron ulceraciones significativas, y cuando a los animales de experimentación se les produjo vagotomía previo a la administración de irritantes leves, este efecto protector no fue observado en forma satisfactoria. Basándose en las observaciones previas de que la estimulación vagal aumenta la formación tisular y la secreción endógena de prostaglandinas, estos hallazgos fueron interpretados como indicadores de que las bajas dosis de etanol estimulan la secreción de prostaglandinas, las cuales subsecuentemente previenen la ulceración del epitelio gástrico cuando se expone a alcohol absoluto y que esta secreción de prostaglandinas está mediada a través de una estimulación vagal (161).

La citoprotección adaptativa es probablemente un fenómeno fisiológico continuo que se induce por muchos agentes normalmente

presentes en el estómago, como la comida a pH y temperatura diferente, ácidos biliares y micro-organismos como también sus toxinas relacionadas (176).

Relación entre el metabolismo de las prostaglandinas endógenas y la lesión de la mucosa gástrica.

Desde que la ciclo-oxigenasa fue descrita como una enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, se formuló la hipótesis de que la ulceración gástrica podía estar relacionada con una disminución en la síntesis de prostaglandinas. Después de la administración oral de ASA, Indometacina y Naproxen en ratas se notó una inhibición dosis dependiente de la actividad de la PGI₂ en la mucosa gástrica asociada a erosiones de ésta. Tres horas después de la administración de Indometacina se encontró lesión evidente de la mucosa gástrica, acompañando a estas lesiones la actividad de la PGI₂ a las tres horas fue reducida en un 95%, 24 horas después las lesiones disminuyeron en forma importante y la actividad de la PGI₂ fue de un 50 a un 60%, a las 48 horas las lesiones desaparecieron y la actividad de la PGI₂ había retornado a la normalidad. Se concluyó de esos estudios que la corta relación entre las lesiones gástricas y la relación endógena de la PGI₂ apoyaban a la hipótesis de que la ulceración gástrica tenía relación con una diferencia en la síntesis de prostaglandinas.

Aunque existe esta corta relación entre los prostaglandinas y la lesión gástrica la importancia que tiene la disminución de la síntesis endógena de prostaglandinas no ha sido aun aclarada. Konturek y asociados observaron que las lesiones inducidas por ASA en gatos y en ratas podían ser prevenidas por el factor de crecimiento epidérmico, aunque la reducción en la síntesis de prostaglandinas no era revertida por este factor.

La administración de ASA a dosis de (60 mg./kg.) en un bolo inicial seguido por una dosis de (40 mg./hora) redujo la síntesis de PGE_2 en un 75% y de PGI_2 en un 100% con producción de daño severo a la mucosa gástrica. Una reducción en la dosis de ASA (6 mg./kg.) como bolo inicial seguido de una dosis de (4 mg./kg. hora) en forma subsecuente disminuyó también en forma significativa la producción de PGE_2 en un 75% y la síntesis de PGI_2 se redujo en un 76% en el antro y un 94% en el fundus. Pero las lesiones provocadas por estas dosis menores se refujeron en forma significativa (161). (ver figura No. 5)

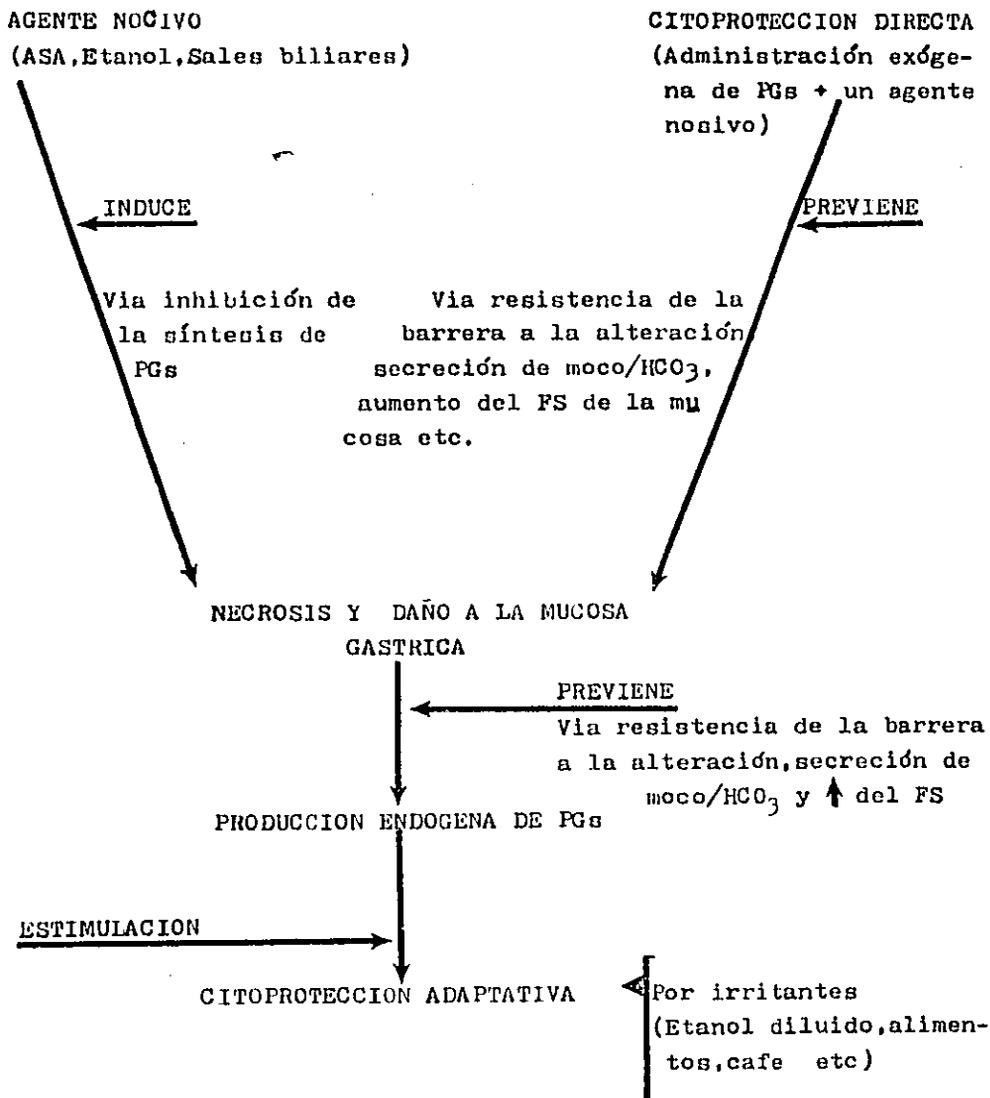
Los mecanismos locales implicados en la protección de la mucosa gástrica son: La secreción de moco/alcalino que se adhiere al epitelio gástrico superficial, la barrera mucosa gástrica que previene la penetración de ácido a las capas profundas de la mucosa, la rápida renovación celular que conduce a la recuperación de la mucosa dañada, un flujo sanguíneo rico que provee de oxígeno y nutrientes, la presencia de factores humorales naturales (factor de crecimiento epidérmico, somatostatina, prostaglandinas, etc.).

Secreción de moco/alcalino.

El moco es liberado en forma constante por las células epiteliales superficiales, éste cubre la superficie luminal con una capa continua de gel que protege al epitelio de la secreción de ácido -pepsina y de la abrasión.

Hace casi 100 años Pavlov propuso que una capa de moco alcalino sobre la mucosa gástrica neutralizaba ácido luminal, después Holander propuso la secreción de un líquido alcalino (no parietal) que era producido en un ritmo constante, dió evidencia experimental de que la presencia de bicarbonato en la secreción de jugo gástrico dependía del metabolismo tisular y que podía ser estimulada o inhibida por una serie de factores, además de que la superficie epitelial del duodeno poseía también una habilidad similar dependiente del metabolismo para secretar bicarbonato.

CITOPROTECCION



Tomado de: Miller, Thomas A: Protective effects of PGs against gastric mucosal damage: Current Knowledge and proposed mechanisms. Ed review. Am J Physiol. 245(Gastrointest. Liver Physiol 8):G601, 1983.

La secreción de HCO_3 (alcalina) es mayor en el duodeno -- que en el estómago y mayor en el segmento proximal que en el segmento distal. El duodeno presenta diferencias con el estómago -- en lo que respecta a la transportación de bicarbonato y el con -- trol de la secreción. Los mecanismos adicionales de defensa como la restitución de moco, son más importantes en el estómago que en el duodeno. Se ha notado que sólo la superficie del epitelio está cubierta de moco en el estómago y que otros mecanismos son necesa rios para proteger a las células parietales y principales en las-c^{ri}ptas gástricas. Se ha reportado que las células principales po seen una habilidad inherentes para resistir al ácido luminal.

Allen y Carol estudiaron en forma reciente la composición y estructura del moco gástrico y duodenal. El moco formó una barrera continua y delgada, insoluble al agua, viscoelástica que -- está adherida a la superficie y es impermeable a la pepsina (171, 166, 167).

El pre-requisito para la formación del gel mucoso es una-estructura polimérica, que consiste en sub-unidades de glico proteinas que están unidas por puentes difusos a sus centros protéi-cos. Estos centros protéicos comprenden regiones proteasa glicocilada/resistentes, las cuales son esencialmente libres de carbohidratos y muestran susceptibilidad al ataque por proteasas. Las-moléculas de pepsina son incapaces de penetrar a la capa de moco, pero pueden solubilizar a ésta en la región luminal, para produ-cir degradación de la glicoproteína de moco en el juego gástri-co.

El espesor de la capa adherente de moco está delimitado -- por el balance dinámico existente entre la secreción del moco -- y la erosión del moco por la proteólisis y la abrasión mecánica- (166, 167).

Ha sido demostrado que la secreción del moco puede ser afectada por muchos factores naturales y drogas. Entre los estimulantes más potentes de la secreción de moco están las prostaglandinas de tipo E y los agentes colinérgicos, los cuales han demostrado que casi duplican el espesor del moco adherente. La respuesta a estos agentes ocurre en forma rápida en un tiempo no mayor de cinco minutos y su acción desaparece hasta cinco horas después (166, 167, 168).

Otros factores como la carbenoxolona, somatostatina, serotonina, epinefrina, secretina y la irritación mecánica mostraron menor efectividad. Por otro lado muchos compuestos antiinflamatorios no esteroideos incluyendo aspirina e indometacina han mostrado que inhiben la actividad de enzimas biosintéticas responsables de la producción de moco, que reducen también la incorporación de precursores marcados radiactivamente dentro de las glicoproteínas del moco. También alteran por sí solos el espesor de la capa del moco adherente. Es de interés que las bajas dosis de etanol (20% vol/vol) o taurocolato han demostrado que inducen cito protección adaptativa causando sólo un pequeño efecto sobre el espesor del moco. Agentes dañinos a dosis altas como el etanol absoluto y el HCL (0.6N), la indometacina a 30 mg./kg. y soluciones hipertónicas de NaCL administradas en forma intragástrica produjeron lesiones hemorrágicas y daños importantes sin un efecto en el espesor de la capa de moco y además la continuidad del moco fue mantenida en todas las áreas gástricas exceptuando los sitios de lesiones a la mucosa. No pareciera ser que el rompimiento de la mucosa en el sitio de la lesión sea causado en forma primaria por alteraciones en la estructura del moco. Los agentes dañinos parecen que permeabilizan a la barrera del moco y dañan el epitelio subyacente, mientras que la capa adherente de moco se mantiene intacta y continúa produciendo sus

funciones protectoras para facilitar la reparación del epitelio. Sin embargo con un daño a la mucosa más persistente la secreción de gél mucosa se altera y por lo tanto, el balance neto entre la secreción de moco, la pérdida de moco y la barrera de moco se altera (166).

La significancia de la secreción alcalina en la protección gástrica ha sido reconocida en forma reciente, aunque esta secreción fue considerada como un importante componente no parietal en la secreción gástrica desde hace mucho tiempo.

La evidencia que apoya al concepto de que la secreción alcalina juega un papel importante en la cito protección gástrica incluye: 1) Muchas prostaglandinas cito protectoras son estimulantes de la secreción alcalina. 2) Los ulcerógenos gástricos como anti inflamatorios no esteroides, etanol y taurocolato pueden suprimir la secreción alcalina. 3) La acetozolamida, un agente que bloquea la producción de bicarbonato puede abolir la habilidad de la mucosa gástrica para resistir a un ácido luminal mayor de 25 mM. 4) Los irritantes moderados que inducen cito protección adaptativa en contra de agentes necrotizantes estimulan la secreción alcalina. 5) La aplicación tópica de soluciones de HCL resultan en un aumento de la secreción alcalina, involucrando liberación local de prostaglandinas que son responsables de esta secreción y sirven para prevenir el daño que produce el H^+ en las células epiteliales.

La secreción alcalina contribuye, pero no puede explicar en forma total la cito protección gástrica observada después de la aplicación de prostaglandinas exógenas o después de la aplicación de agentes activantes de la producción endógena de prostaglandinas. Hay muchos reportes que sugieren que las prostaglandinas aumentan la secreción alcalina (166).

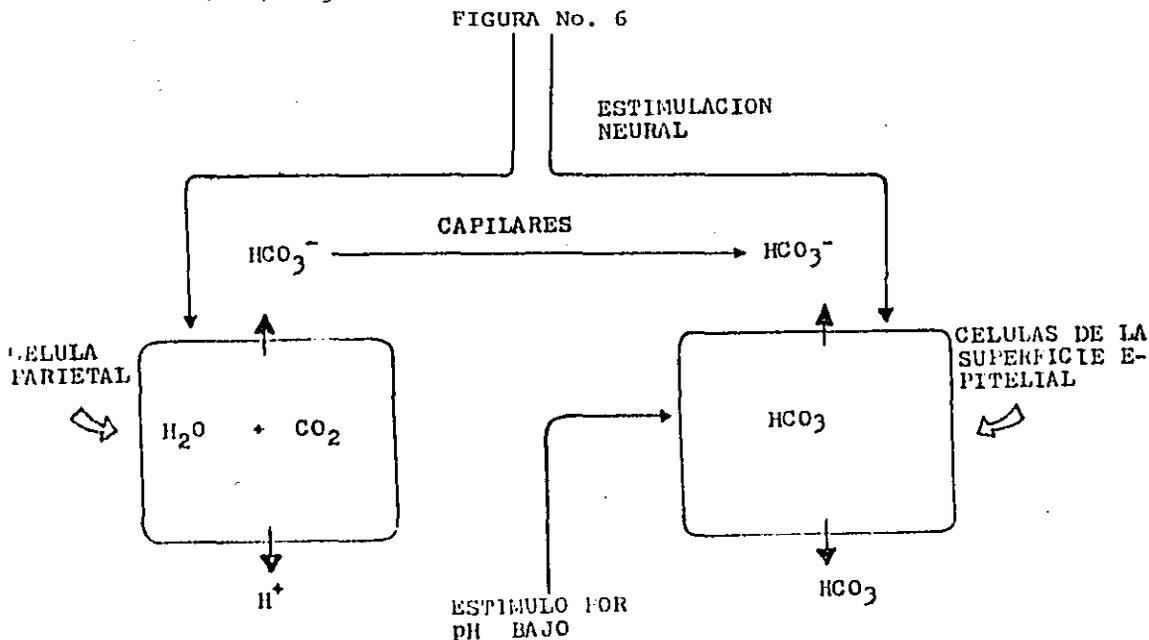
Está claro que las células epiteliales superficiales de la mucosa secretan bicarbonato. La concentración de bicarbonato encontrada en el lumen gástrico de varias especies varía de 8 a 18 mM. Cuando se comparan los porcentajes máximos de la secreción ácida del lumen dada en (Mol/Unidad/Tiempo) con la secreción máxima de bicarbonato, ésta sólo representa entre un 5 y un 10%, por lo tanto la cantidad de bicarbonato disponible para neutralizar iones de hidrógeno es del 1:10, y se entiende que otros factores pueden tener que ver en esto. Los estimulantes de la secreción gástrica de bicarbonato con mayor importancia son: calcio, carbacol, colecistocinina, dibutiril c-GMP, 16-dimetil PGE₂, PGF₂ y glucagon, entre los inhibidores importantes tenemos a los agonistas alfa adrenérgicos, acetosolamida, ácido acetilsalicílico, cianida, 2-4 dinidofenol, etanol, fendofenol, indometacida, hormonas paratiroides y la anoxia.

Se puede considerar que las propiedades de la capa de moco junto con la secreción rica en bicarbonato tienen la capacidad de retardar el movimiento de iones de hidrógeno.

En las ratas se ha demostrado que cuando el pH luminal fue de 2, el pH cerca de la membrana apical de la célula epitelial superficial fue de 6.7, el gradiente fue abolido cuando el pH de la membrana apical en las células epiteliales superficiales fue de 6.5 y se abolió cuando el pH luminal fue de 1.7 a 1.8 (16).

Los cambios en la composición química del moco se han asociado con daño a la mucosa, en individuos con padecimientos ulcerosos al parecer existe una baja proporción de glicoproteínas de alta densidad con las glicoproteínas de baja densidad en comparación con las personas sanas y aunque las prostaglandinas aparentemente afectan la composición de la capa mucosa, el efecto preciso en la alteración química del moco aún no ha podido ser determinado (170).

Hay tres mecanismos por los cuales se puede aumentar la secreción de bicarbonato gastroduodenal: 1) a través de la estimulación neural de la secreción de bicarbonato que ocurre en forma simultánea con la secreción ácida gástrica. 2) A través de un acoplamiento de la mucosa local entre el proceso de secreción de hidrógeniones de las células parietales y la secreción de bicarbonato por las células superficiales epiteliales. 3) A través de estimulación de la secreción gástrica y duodenal de bicarbonato por la presencia de ácidos en el lumen. Los estudios recientes han dado evidencias de que estos tres mecanismos son operables (171) Fig. No. 6.

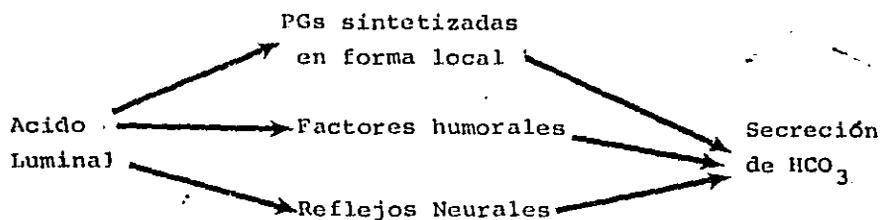


Tomado de: Gunnar Flemstrom: Gastroduodenal secretion of bicarbonate and mucus. Physiologic control and stimulation by prostaglandins. Am J. Med. 1986; 81: (Supp 2A): 18-22 (pág. 20).

La estimulación de la secreción de hidrógeno por la célula parietal puede aumentar la cantidad de bicarbonato disponible para la secreción de las células epiteliales superficiales. La estimulación del proceso secretor de bicarbonato per sé, simultáneamente con la secreción de H^+ por estímulo neural y subsecuentemente por el pH intraluminal bajo puede en forma futura aumentar la protección.

La estimulación por el olfato y visualización de comida aumenta la secreción gástrica de bicarbonato y ácido, este efecto es inhibido por drogas anticolinérgicas. Hay evidencia que demuestra el control neural central de la secreción gástrica de bicarbonato, éste se ha provocado al estimular en forma eléctrica al núcleo ambiguo y la infusión de corticotropina libera un factor que causa un incremento de bicarbonato hasta 20 veces mayor. La estimulación eléctrica del nervio vago aumenta tanto la secreción gástrica de bicarbonato como la duodenal, aumentando también la secreción gástrica de ácido. El aumento de la secreción duodenal de bicarbonato simultáneamente con la secreción ácida gástrica sugiere una protección duodenal anticipada. El proceso de secreción de ácido por las células parietales es per sé de importancia probable en la protección de la mucosa, de esta manera ha sido demostrado que la estimulación de secreción de ácido por histamina aumenta la habilidad de la mucosa gástrica para resistir el efecto dañino del ácido intraluminal, en tanto la inhibición de la secreción por inhibidores H_2 disminuye esta habilidad. La infusión parietal de bicarbonato, pero no la de otro tipo de amortiguadores ejerce un efecto protector similar. Estudios recientes han demostrado que la presencia de capilares fenestrados en la mucosa gástrica humana pueden facilitar el transporte de bicarbonato liberado inicialmente por las células parietales durante el proceso de secreción de hidrógeno, a la superficie del epitelio para su utilización en el proceso secretorio de bicarbonato.

La presencia de ácido en el lumen estimula la secreción de bicarbonato por la mucosa. La producción endógena de prostaglandinas como también factores humorales y probablemente mecanismos neurales están involucrados en la mediación del aumento de la secreción de bicarbonato en respuesta al ácido en el duodeno. Fig. No. 7



Mediación del aumento de la secreción de bicarbonato en la superficie del epitelio como respuesta al ácido luminal. (171)

La producción endógena de prostaglandinas está involucrada en la mediación del aumento de la secreción del moco alcalino en respuesta al ácido. En vivo en el estómago de humanos la PGE_2 y análogos sintéticos aumentan la secreción de bicarbonato y son más potentes cuando se administran directamente intraluminal. También se ha demostrado un aumento de la secreción de bicarbonato en duodeno causado por la administración de prostaglandinas. Los compuestos que incrementan la secreción endógena de prostaglandinas también han demostrado que estimulan la secreción de bicarbonato (171). La 16, 16 Dimetil PGE_2 cuando es aplicada en forma tópica a nivel gástrico aumenta el espesor de la capa del moco en un 80 a un 140% dependiendo de las dosis administradas (161). La administración de prostaglandinas de tipo E aumenta la secreción de bicarbonato y moco por la mucosa gástrica y duodenal. La producción endógena de prostaglandinas en un

control fisiológico de estas secreciones protectoras, la estimulación vagal y la administración de algunos péptidos incluyendo-endorfinas, polipéptido vasto activo intestinal y polipéptidos - pancreáticos aumentan la secreción de bicarbonato.

Se requirieron de más estudios sobre el control humoral y neuronal que gobierna la secreción gastro duodenal de bicarbonato y moco, las interacciones posibles y el papel de la protección a la mucosa (171).

Barrera mucosa gástrica.

Se postuló la existencia de una barrera mucosa gástrica en intento para explicar por qué las secreciones gástricas de ácido y pepsina no atacan ni digieren a la mucosa (173). La naturaleza de esta barrera y su existencia fue descrita por Teorell en 1933. Esta fue bien establecida por el estudio de Davenport que definió su existencia en forma fisiológica (161)

La mucosa gástrica particularmente en el área fúndica está cubierta por un epitelio estrecho caracterizado por poca penetración para el ion H^+ . Esto constituye una definida barrera fisiológica cuya función fundamental es contener al hidrógeno dentro del lumen gástrico y prevenir su retrodifusión hacia la mucosa, una vez que éste ha sido secretado. La misma propiedad de la barrera mucosa previene la difusión de sodio de la mucosa al lumen gástrico (el cual normalmente es mantenido en el líquido intersticial que rodea a las células de la mucosa gástrica) (165).

La correlación anatómica de la barrera mucosa gástrica aún no ha sido definida, pero se ha postulado que el H^+ penetra principalmente a través de conductos estrechos entre la superficie de las células epiteliales, porque esos canales son hidratados. La penetración de hidrógeno a través de esa senda de cor

to circuitos en la mucosa fúndica es pobre debido a una estrechez en las rutas, como también es moderada por la resistencia eléctrica de los tejidos y las cargas negativas alineadas en las rutas. La penetración de hidrógeno puede también ocurrir a través de las células epiteliales. Los fosfolípidos secretados por las células epiteliales y absorbidos de una manera parecida a la surfactante, en la superficie luminal son una barrera hidrofóbica fuerte. Como el hidrógeno se mueve a través de esta barrera, éste entra por las células epiteliales vía canales o por transportadores iónicos especializados, compitiendo con el sodio en los transportadores de intercambio. Esto resulta en un intercambio aparente 1 a 1 de sodio por hidrógeno, proporción de intercambio observada cuando aumenta la penetración del hidrógeno después del daño a la barrera mucosa (165).

Cuando la barrera mucosa es alterada, lo cual puede ocurrir con cualquiera de muchos agentes (aspirina, etanol y sales biliares), un cambio de la permeabilidad hace capaz la difusión de grandes cantidades de hidrógeno hacia dentro de la mucosa -- y el sodio como también el potasio se movilizan de la mucosa hacia el lumen gástrico, simultáneamente una disminución de la diferencia de potencial transmucosa ocurre, sugiriendo una alteración de los gradientes electroquímicos normales entre la mucosa y el lumen gástrico, estos cambios en la penetración iónica -- usualmente conducen a daño de la mucosa gástrica con ruptura -- de los capilares, hemorragia intersticial y formación de lesiones francas (erosiones y ulceraciones) (165)

Las prostaglandinas pueden prevenir la alteración de la barrera mucosa gástrica, esto ha sido medido por la retrodifusión de hidrógeno y la salida de sodio a través de la mucosa -- Chaudhurg y colaboradores reportaron que la indometacina alteraba la barrera mucosa gástrica en perros (medida por cambios en el flujo iónico y la diferencia de potencial eléctrico) presumi-

blemente por inhibición de la producción de PGs. La administración de un análogo sintético de la PGE_2 restauró la alteración en la barrera mucosa (170).

La mayoría, pero no todos los estudios en animales mostraron que la PGE_2 previene o reduce las alteraciones en la permeabilidad y en la diferencia de potencial eléctrico ocurridas en respuesta a la administración de aspirina, bilis o etanol que son descritas en forma convencional como alteración en la barrera mucosa. En humanos la 16, 16-dimetil PGE_2 ha demostrado prevenir la caída en la diferencia de potencial causada por la administración de aspirina, bilis e indometacina, pero no la causada por la administración de alcohol (174).

En un número importante de estudios recientes en donde se utilizaron diferentes PGs sintéticas y naturales, se demostró que casi en su totalidad previnieron o atenuaron en forma marcada las alteraciones en la permeabilidad asociadas con alteración en la barrera mucosa gástrica. Además de prevenir la alteración en la barrera mucosa, Barlton y Cohen observaron que las PGs -- eran capaces de detener alteraciones futuras de la mucosa, también cuando se administraban después de que el proceso había sido ya iniciado. Esto también fue demostrado en humanos por Cohen y Pollertt, los cuales observaron que la caída de la diferencia de potencial inducida por la administración de aspirina e indometacina podían ser prevenidas por la administración concomitante de PGE_2 . Muller y asociados observaron una habilidad similar de la 16,16-dimetil PGE_2 para prevenir la caída en la diferencia de potencial inducida por aspirina y taurocolato, en un estudio que se realizó en voluntarios sanos.

Davenport observó que la retrodifusión de ácido liberaba histamina de la mucosa hacia el contenido gástrico y la circulación venosa gástrica. Debido a ésto sugirió que el aumento de la liberación de histamina pudiera jugar un papel importante en-

la medición del daño tisular por el efecto de la histamina sobre las células parietales, que aumenta la secreción de ácido y por lo tanto produce una mayor retrodifusión de ácido y alteración de la microcirculación disminuyendo así el flujo sanguíneo gástrico y alterando la permeabilidad. Aures y colaboradores estudiaron los efectos del etanol diluido en una solución ácida para formar ulceraciones y liberar histamina. El pretratamiento con 16,16-dimetil PGE₂ redujo en forma significativa la formación de lesiones y la liberación de histamina asociada. Cuando se administró histamina marcada con (C¹⁴) al estómago junto con etanol al 50%, se observó una captación significativa de histamina por los tejidos junto con un aumento de su secreción, sin alteración del efecto protector de este análogo sintético de PG. Se concluyó que el efecto citoprotector de esta PG es el estómago de ratas fué independiente de la liberación de histamina.

Se desconoce si el cambio en la liberación de histaminas es la causa o el efecto de la disfunción en la barrera mucosa gástrica. Se vió la posibilidad de que las PGs tuvieran un efecto citoprotector previniendo la absorción de agentes dañinos por el epitelio gástrico, pero los resultados de estudios donde se midieron estos agentes dañinos, sugirieron que las PGs previenen las alteraciones de la mucosa gástrica por medio de otros mecanismos.

Al parecer las PGs de alguna manera vuelven a la barrera mucosa gástrica más resistente al daño y esta resistencia es mayor cuando el animal ha sido pre-tratado con PGs antes de que el estómago sea expuesto al agente dañino.

A pesar de lo convincente de los estudios previos, que indican que las PGs pueden mediar la citoprotección a través de la prevención de alteraciones en la barrera mucosa gástrica. Hay que enfatizar de que no todos los investigadores han observado estos efectos en la barrera.

Larsen y asociados observaron que la SC-29333 PGE₁, un análogo sintético, previno la formación de ulceraciones en la mucosa gástrica a pesar de que fueron observados índices de alteración en la barrera mucosa gástrica cuando ésta fue tratada con aspirina sola o en combinación con PG. Puurunen también notó que las ulceraciones gástricas inducidas por etanol en ratas fueron prevenidas por la administración de PGE₂ a pesar de que el efecto del etanol sobre la retrodifusión de H⁺ no fue prevenido por la PG.

Se requieren de más estudios para poder correlacionar el efecto protector de las PGs sobre la alteración en la barrera mucosa y la ultraestructura epitelial subyacente. Si la prevención de la alteración de la barrera mucosa es un mecanismo importante para la citoprotección éste pudiera explicar con precisión lo rápido con que las prostaglandinas ejercen su acción citoprotectora. Aunque aún no ha sido aclarado como las PGs realizan este efecto (161).

Mecanismos de reparación.

La mucosa gástrica es uno de los tejidos epiteliales del cuerpo humano con mayor capacidad de proliferación.

Las células cuello de la mucosa encontradas en la zona proliferativa, entre las glándulas y el epitelio superficial tienen la mayor actividad mitótica de la mucosa gástrica. Esas células se diferencian en forma primaria dentro de las células epiteliales superficiales y se mueven rápidamente para reemplazar a aquellas que son descamadas.

Bajo condiciones fisiológicas las células superficiales son descamadas en forma continua y el epitelio es renovado en un tiempo aproximado de tres días.

Esta capacidad de proliferación y regeneración puede ser considerado como un mecanismo de defensa endógeno importante, - aunque se conoce poco del control de este mecanismo.

Los estudios de Eastwood y Quimby sugirieron que las - PGs endógenas no estimulan la proliferación tisular. Ellos administraron aspirina en forma crónica a ratas y encontraron que estimuló la proliferación epitelial en la mucosa fúndica, aunque - no vieron este efecto en la mucosa del antro. Svanes, Ito y col- demostraron que después de la exposición de la superficie epite- lial por un tiempo de 10 minutos a NaCl al IM, se observó que la superficie epitelial y las criptas gástricas fueron histológica- mente destruidas quedando las glándulas intactas. Durante las 6 hrs., posteriores a la lesión, ellos observaron un proceso de -- restitución de la integridad del epitelio por células de forma - escamosa que aparentemente emigraban de las glándulas. Por últi mo, el epitelio cuboidal y columnar fué restaurado. Este aparent- té ser un proceso muy rápido y no relacionado con un aumento de - la actividad mitótica. Los autores también observaron que un pit- luminal bajo (menor de 4) inhibía y que las concentraciones altas de bicarbonato mejoraban la restitución epitelial.

Es posible asumir que la interacción entre péptidos gas- trointestinales circulantes y la mucosa gástrica puedan modular- en forma continua el crecimiento de la mucosa gástrica, represen- tando otra contribución a la defensa endógena de la mucosa.

El factor de crecimiento epidérmico, un polipéptido de - 53 aminoácidos que se ha encontrado en las glándulas salivares - y en las glándulas de Brunner's duodenales, que tiene una estruc- tura casi idéntica a la urogastrona, inhibe la secreción ácida - gástrica, además de estimular la síntesis de ornitín descarboxi- lasa y poliamina en el estómago y duodeno. Este péptido cuando - es administrado en forma exógena también estimula la síntesis - de ADN, RNA y el contenido protéico.

Se ha postulado que la saliva contiene factores como el factor de crecimiento epidérmico que pueden contribuir a la defensa endógena de la mucosa gástrica.

La gastrina estimula al parecer la síntesis de proteínas de la mucosa gástrica lo que es un fenómeno específico e independiente de la acción secretora. La secretina inhibe el efecto trófico de la gastrina en la mucosa oxintica por un mecanismo independiente de la inhibición en la secreción ácida. Ninguna, ni la colecistocinina ni la 16,16-dimetil PGE₂ (análogo sintético de las PG_s) producen un efecto similar sobre la mucosa.

Estudios recientes han demostrado que el pre-tratamiento con indometacina, aspirina, salicilato sódico y 16,16-dimetil - PGE₂ no alteraron la secuencia de los eventos de restitución celular tanto electrofisiológicamente como morfológicamente, sugiriendo que este proceso no parece ser mediado por prostanoïdes - (169).

Prostaglandinas y la restitución celular en la mucosa gástrica.

La administración de agentes que rompen la barrera mucosa gástrica (ej-etanol, aspirina), producen una destrucción amplia del epitelio superficial del estómago, dicho daño usualmente no desarrolla erosiones hemorrágicas debido a que la integridad de la superficie epitelial es restablecida en minutos a horas por el proceso de restitución epitelial.

La restitución es independiente de la división celular pero probablemente requiere de una lámina basal intacta (membrana basal). El proceso también depende, en vivo, de una perfusión microvascular adecuada y puede ser inhibido por concentraciones altas de ácido.

Las PGs no aparentan afectar en forma directa el proceso de restitución. No parece ser que las PGs aceleren la migración - epitelial.

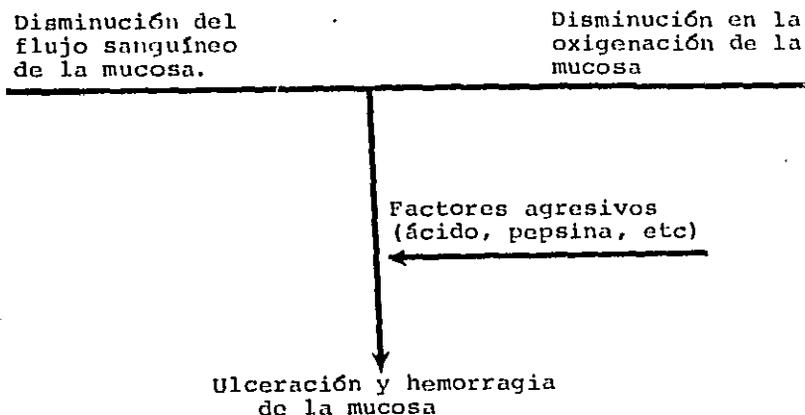
Las PGs exógenas pueden sin embargo proteger a la mucosa gástrica en contra del desarrollo de erosiones hemorrágicas por - mantener un ambiente en el cual la restitución pueda ser realizada. Por prevención de la alteración en la microcirculación de la mucosa, las PGs aseguran que las células epiteliales migratorias - sean provistas con nutrientes y de oxígeno necesarios para la actividad celular (177).

El sistema de moco- HCO_3 , la coagulación de elementos de la sangre y la impermeabilidad celular, podrían ser elementos importantes para la cobertura de las áreas desnudas y para mantener un pH neutro en los lugares donde ocurre la migración y proliferación celular (174).

Se ha observado que la síntesis de ADN en la mucosa dañada por aspirina acidificada se redujo en forma significativa. Estos cambios en la síntesis de ADN fueron prevenidos en forma completa cuando se administró PGE_2 o PGI_2 a dosis citoprotectoras. - Esto no indica que la estimulación de la síntesis de ADN juegue un papel importante en la citoprotección mediada por PGs, pero es to pudiera contribuir en la aceleración de la curación de las lesiones. Esto es apoyado por la observación de que la administración en forma crónica de PGs, particularmente de la serie E resulta en estimulación del crecimiento de la mucosa gastrointestinal. La PGE_2 redujo la caída drástica en la producción de ADN causada por etanol; sugiriendo que pudiera existir algún tipo de relación entre la síntesis celular macromolecular y la citoprotección - (165).

Flujo Sanguíneo de la mucosa.

Ha sido propuesto en forma amplia que las lesiones de la mucosa gástrica incluyendo la úlcera péptica, resulta de trombo - sis isquémica local y éstasis que conducen a devitalización de la mucosa y subsecuentemente autodigestión. La exposición de la mucosa gástrica a agentes nocivos como el etanol y el taurocolato - con alteración subsecuente de la barrera mucosa gástrica es acompa - ñado por un aumento compensatorio del flujo sanguíneo de la mu - cosa. La reducción de la microcirculación de la mucosa en el Shock hemorrágico, por agentes vasoconstrictores o formación de microtrom - bosis resultan en un aumento marcado de la formación de lesiones. Las PGs particularmente las de la series I y E exhiben acciones - vasodilatadoras potentes en muchos lechos vasculares incluyendo - la mucosa gástrica, por lo que se ha sugerido que el aumento de - la microcirculación gástrica juega un papel importante en la cito - protección inducida por PGs. Fig. No. 8



Mecanismos por los cuales las alteraciones en la microcir

culación pueden conducir a ulceración.

Tomado de: S Nato, S. Kawano, T Kamada, M Faqueda: Hemodynamics of the gastric mucosa an gastric ulceration in rats and patients with gastric ulcer.

Dig Dis Sci, 1986; 31:2 (Suppl): 35s-41s.

Existen dos hipótesis en lo referente a como es que el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa protege al epitelio gástrico de la lesión: 1) Por mantener un adecuado aporte de fuentes energéticas y una adecuada oxigenación. 2) Por amortiguar la retro difusión de ácido.

Mengug y colaboradores reportaron que la inducción de Shock hemorrágico en ratas resultó en una profunda reducción en los niveles de ATP de la mucosa gástrica y que este déficit severo en el metabolismo ocurrió a los 60 minutos de inducir el Shock, coincidiendo con el desarrollo de la necrosis y erosión de la mucosa.

Son muchos los estudios que han reportado que el efecto protector de las PGs es mediado por un aumento del flujo sanguíneo de la mucosa. PGs exógenas de las series A, I y E han demostrado que aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, mientras que el bloqueo de la síntesis de PGs endógenas reduce el flujo sanguíneo.

El taurocolato cuando se administra solo, ha demostrado que aumenta el flujo sanguíneo de la mucosa y su efecto ulcerógeno es débil, en cambio, cuando éste se usó en forma combinada con idometacina produjo una disminución en el flujo sanguíneo y causó lesiones severas de la mucosa gástrica.

Aunque el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa gá -

trica pudiera jugar un papel importante en la mediación de la acción citoprotectora de las PGs, existen otros estudios experimentales que sugieren la existencia de otros mecanismos involucrados.

Las PGs demostraron un papel citoprotector, en vitro, en la mucosa de anfibios donde el flujo sanguíneo no juega ningún papel. También las PGs con efecto vasoconstrictor como la PGF_2 alfa demostró tener una acción citoprotectora comparable a la de la PGE_2 que tiene acción vasodilatadora, en varias condiciones experimentales.

Estos hallazgos apoyan la conclusión de que el aumento en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica puede contribuir, pero no es el único mecanismo responsable, para varios tipos de citoprotección gástrica (165).

Histología de la citoprotección.

Es bien conocido que un agente dañino como el alcohol absoluto induce a la formación de lesiones necróticas macroscópicas y que el pre-tratamiento con PGs previene la formación de esas lesiones.

El mayor problema para evaluar la citoprotección en esta forma es que lo que pudiera ser percibido como daño o protección macroscópicamente pudiera no corresponder a lo que se observe microscópicamente.

En estudios de la ultraestructura de la mucosa gástrica realizados en ratas a las que se le administró etanol absoluto y en forma previa habían sido tratadas con 16, 16-dimetil PGE_2 , Lacy e Ito notaron en el microscopio de luz, que fueron capaces de reducir las estrías rojas longitudinales y las lesiones necróticas asociadas a la administración de etanol, pero cuando obser-

varon la mucosa con mayor aumento vieron que las áreas de la mucosa que se presumían como normales macroscópicamente mostraron alteraciones histológicas extensas que eran indistinguibles de la mucosa de las ratas que no fueron tratadas con PGs. Aunque se vió que la profundidad del daño fue reducida en un 20%.

Una discordancia similar fue observada entre la evidencia macroscópica y lo observado al microscopio en la mucosa gástrica de ratas expuestas a etanol absoluto y pretratadas con PGs - fue reportado por Guth y colaboradores.

Los estudios de Okabe y asociados examinaron los efectos de la 16, 16-dimetil PGE₂ en el daño producido por la administración de indometacina en ratas y compararon la evidencia macroscópica con los hallazgos histológicos. Macroscópicamente se demostró que este análogo sintético de las PGs inhibía el desarrollo de las lesiones gástricas, en una forma dosis dependiente. En el microscopio electrónico con gamagrafia se confirmó la interpretación macroscópica y se reveló casi una protección completa a las células superficiales del epitelio, aunque se observó algún daño a la mucosa gástrica que se había considerado como normal macroscópicamente. En contraste, cuando se observó la mucosa gástrica de los animales expuestos a indometacina sin pre-tratamiento con PGs se demostró una correlación entre la evidencia macroscópica y la visualización microscópica (161).

Al parecer las PGs previenen las alteraciones de la microcirculación que producen estasis, como también el desarrollo de lesiones necróticas profundas, pero no afectan la alteración inicial del epitelio superficial (174).

O'Brien y asociados estudiaron el efecto de el pretratamiento con un análogo sintético de PG₂ en el daño causado por la administración de etanol sobre la mucosa gástrica de ratas. La microcirculación fue estudiada con microscopio electrónico con -

cámara gammagráfica. La permeabilidad de la mucosa fue examinada después de la administración IV de (FITC-Albúmina) y vieron la -- fluorescencia por el microscopio. Después de la administración de etanol absoluto intragástrico, la apariencia de las estructuras - normales se alteró con pérdida de la continuidad vascular que se extendía en forma frecuente hasta los vasos de la submucosa. El - material de contraste fue exudado dentro del intersticio de la mu cosa. Después de la administración de (FITC albúmina se vió un - aumento marcado de la fluorescencia en el intersticio a través de todo el espesor de la mucosa. Cuando se dió pre-tratamiento con (Enprostil), se previno la mayoría de los efectos dañinos del eta nol. Se notó un aumento de la permeabilidad para la albúmina marca da con el material fluorescente (Albúmina con hisóthiocianato fluo recente) aunque sólo en las capas más superficiales de la mucosa.

Este estudio indica que el pre-tratamiento con este análogo sintético de la PGE_2 (Enprostil) restringió el efecto dañino del etanol a la microvasculatura de la mucosa superficial. Y que el daño a la microvasculatura es un evento temprano en el daño - producido por etanol, que aparentemente precede a la erosión epitelial (178).

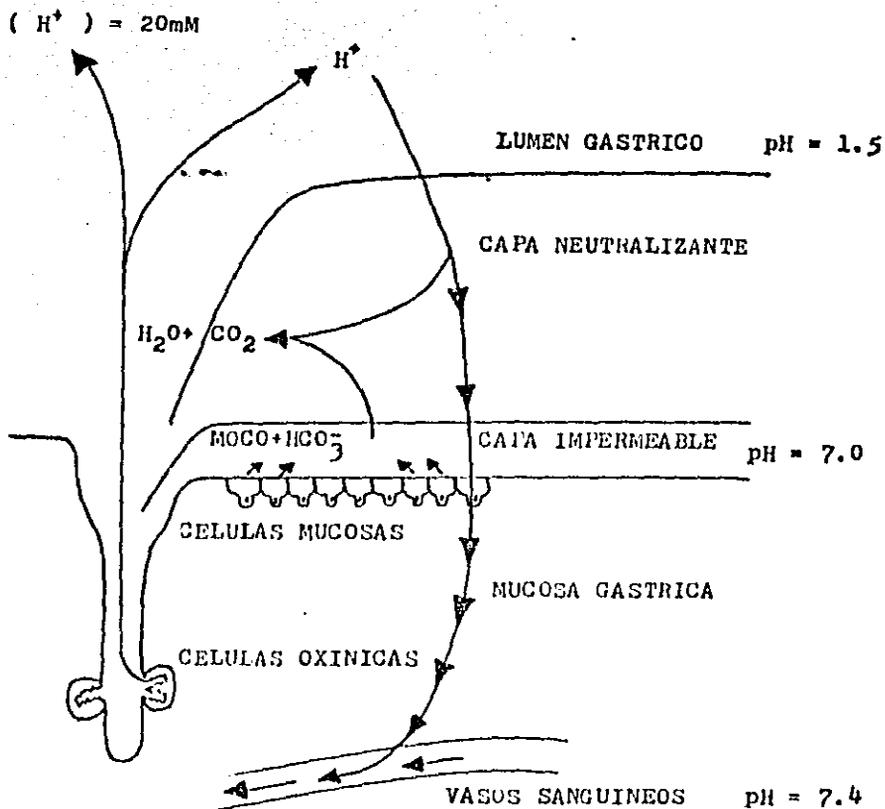
Los siguientes mecanismos han sido propuestos para ex -- plicar la acción citroprotectora de las PGs:

- 1.- Prevención de la alteración en la barrera mucosa gástrica.
- 2.- Estimulación de la secreción de moco.
- 3.- Aumento del flujo sanguíneo de la mucosa.
- 4.- Estimulación de la secreción alcalina por células no parietales.
- 5.- Estimulación de la síntesis macromolecular.

- 6.- Estimulación de los procesos de transporte celular - (transporte de Na y Cl).
- 7.- Estimulación del AMPc.
- 8.- Estabilización de los lisosomas.
- 9.- Disolución de los pliegues de la mucosa gástrica.
- 10.- Mantenimiento de los componentes sulfhidrilos de la mucosa gástrica.
- 11.- Estimulación de la superficie activa de los fosfolípidos.

Se requiere de mayor investigación para definir la importancia de cada uno de éstos factores (161).

Las implicaciones de estas acciones de las prostaglandinas son considerables y pudieran ser relacionadas con alternativas posibles para la terapéutica médica de diferentes padecimientos ácido pépticos: Lesiones gástricas y duodenales, esofagitis -- por reflujo y la prevención del daño inducido por agentes anti -- inflamatorios no esteroides, etanol, reflujo biliar y stress.

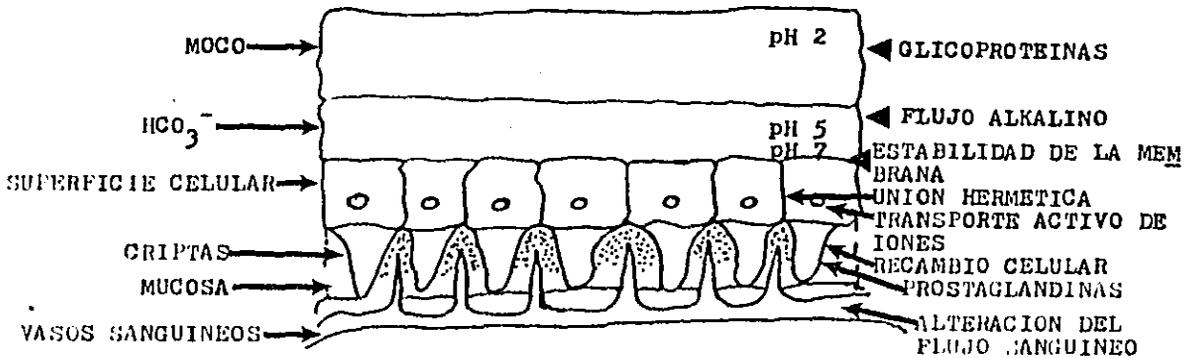


Mecanismo hipotético de citoprotección, por las IGs en el estómago, muestra los tres componentes protectores: Aumento de la secreción de moco y bicarbonato, aumento del flujo sanguíneo de la mucosa. Este sistema conduce en forma teórica a la neutralización y desaparición del H^+ .

Tomado de: Jacobson: Direct and Adaptive Cytoprotection Dig Dis Sci, 1986; 31:2: (Supl), pag: 29s.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura No. 10.



Sitios de acción, en donde los factores preventivos o drogas necesitan actuar para mejorar la citoprotección.

Tomado de : Simmy Bank: Stress ulcers—prevention of gastro intestinal bleeding in critical care units. Med J Australia 142, Suppl 3, 1985. Page 5 18.

V. ESTUDIO CLINICO.

1.- TITULO

Estudio doble ciego del efecto profiláctico del Misoprog_{tl} en las lesiones de la mucosa gástrica inducidas por la administración de Acido Aceil Salicílico (ASA).

2.- ANTECEDENTES

Uno de los efectos secundarios indeseables más comunes de las drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINE), cuando éstas son usadas a dosis recomendables para el tratamiento de artritis reumatoide y/o osteoartritis, es el daño a la mucosa gástrica con producción de gastritis aguda y en ocasiones hemorragia. Este efecto ha sido documentado por estudios endoscópicos (184, 185, - 186) y por la cuantificación de la pérdida de sangre en las heces (180, 181, 182, 183).

En un estudio clínico se demostró que el 31% de los pacientes que ingerían una o más drogas anti-inflamatorias no esteroideas presentaron lesiones en la mucosa gástrica, y el 50% de los que ingerían ASA en este grupo, presentaron lesiones (186).

La ingesta de ASA resulta en erosiones gástricas y en pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal. La cantidad de sangre perdida depende de la dosis de ASA, del estado físico de la droga y de la ingesta simultánea de otras sustancias (Alcohol, café, por ejemplo), de factores personales y de otros, no conocidos (187, 188). Los estudios clínicos realizados para demostrar este efecto han usado dosis de ASA de 3 gm o más al día por un tiempo limitado, usualmente no mayor de 5 a 7 días, que es el tiempo en que la ASA produce el máximo daño (182, 187, 188).

La administración de prostaglandinas (PGs) de serie E na

turales y sintéticas en ratas ha demostrado prevenir las lesiones inducidas por una variedad de agentes anti-inflamatorios no esteroideos incluyendo ASA e Indometacina (161). En humanos se han observado efectos similares sobre el sangrado microscópico del tracto gastro intestinal inducido por ASA, el cual es prevenido o reducido por la administración de PGs (180, 181).

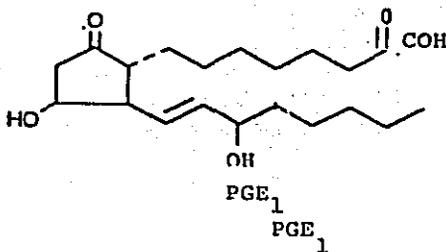
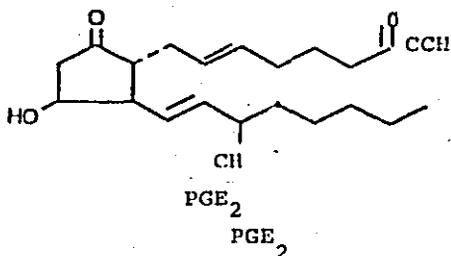
En un estudio con 30 voluntarios sanos, los cuales fueron evaluados por endoscopia gástrica 2 hrs., después de la administración de 1300 mgs., de ASA, se demostró un daño severo a la mucosa gástrica y esta anomalía en algunos casos desapareció hasta en un tiempo de 2 semanas. En forma posterior fueron estudiados 20 voluntarios sanos a los que se les dió un tratamiento previo con 4 dosis de 10 mcg de 15 metil prostaglandina E_2 , se le administró a cada uno una dosis similar de ASA (1300 mgs.). En estos sujetos la administración de PGE_2 (sintética) previno el daño causado por ASA. También se notó que la protección duodenal fue obtenida únicamente cuando las dosis usadas de PG inhibieron la secreción de ácido, mientras que el antro fué protegido con dosis de PG por abajo de las dosis inhibitorias de la secreción de ácido (184, 189).

Otro estudio con 50 voluntarios sanos valoró el efecto protector del Enprostil (el cual es un análogo sintético de la PGE_2) en contra de las lesiones inducidas por ASA sobre la mucosa gástrica, comparando su efecto con el de la cimetidina y el sucralfato. El estudio endoscópico demostró que el número de lesiones fue significativamente menor en los voluntarios tratados con ASA más enprostil que en los que fueron tratados con ASA más cimetidina, ASA mas sucralfato y ASA mas placebo, todos los sujetos recibieron 900 mgs. de ASA tres veces al día por una semana (190).

a) Descripción del Misoprostol

El misoprostol es un análogo metil-ester de la PGE_1 (15-

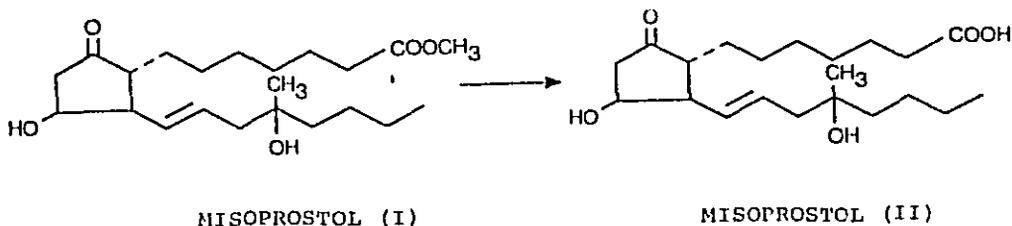
deoxi 16hidroxi-16mtil PGE₁). La mayoría de las otras PGs sintéticas usadas en la investigación gastrointestinal son derivadas de la PGE₂. Si comparamos las fórmulas estructurales de la PGE₁ y la PGE₂ la única diferencia es la presencia de una doble unión en la posición 5-6 de la PGE₂.



Una pequeña diferencia en la estructura de las PGs puede producir componentes con efectos clínicos diferentes. Por ejemplo el misoprostol no tiene efectos sobre las concentraciones séricas de gastrina, en cambio el enprostil que es un derivado sintético de la PGE₂ causa supresión de los niveles séricos de gastrina (191).

El misoprostol (I) es metabolizado en forma rápida a su metabolito activo el misoprostol (II), el misoprostol (II) se detecta en el plasma después de su administración.

En un estudio donde se midieron los niveles plasmáticos de misoprostol ácido (II) después de una dosis inicial de 400mg como dosis única y después de la administración de 400 mg cuatro veces al día por cuatro días, se demostró que no hubo acumulación de misoprostol ácido (II) (192).



b) Actividad antisecretora

El misoprostol ha demostrado por un potente inhibidor de la secreción gástrica de ácido estimulada por comida, café, -- histamina, pentagastrina, tetragastrina y también de la secreción de ácido nocturna. La inhibición de la secreción ácida gástrica -- no fué consecuencia de una reducción en los niveles séricos de -- gástrina (191, 193, 194, 197).

En un estudio aleatorio, doble ciego con placebo en donde se usó misoprostol en tres dosis diferentes (50,100,200 mg.), -- el misoprostol inhibió la secreción de ácido y pepsina en los -- tres niveles terapéuticos, siendo la supresión de la secreción -- ácida cuando se usaron dosis de 200 mcg de misoprostol compara -- ble a la supresión que produce la cimetidina a dosis de 300 mgs. -- El efecto antisecretor con dosis de 200 mcg duró de 3 a 3.5 hrs. -- A dosis de 100 mcg el efecto antisecretor fue efectivo pero tuvo -- una duración menor (2 hrs.) y cuando se usaron dosis de 50 mcg é -- te efecto no defirió en forma significativa estadísticamente del -- placebo (191, 194).

Nuevos estudios sugieren que el efecto antisecretor es -- incrementado cuando se usan dosis por encima de los 200 mcg cada -- 6 hrs., (194). En un estudio donde se utilizaron dosis de 200, -- 400 y 800 mcg se demostró una inhibición de la secreción ácida -- basal en un 91%, 93% y 93% respectivamente. La secreción media de ácido -- fue reducida en un 27%, 33% y 51% respectivamente. Estas dosis -- han demostrado ser bien toleradas (195). El efecto antisecretor -- del misoprostol se caracteriza por una suspensión de la secreción -- del ion H^+ pero no del volumen de la secreción gástrica (193).

Los estudios indican que su actividad antisecretora está -- mediada a través de un receptor tipo E que al parecer está localⁱ -- zado por afuera de la membrana plasmática de la célula parietal --)197).

En un esfuerzo por impedir la degradación metabólica de la cadena alfa del misoprostol se descubrió un segundo candidato-clínico en esta serie el (Enisoprost) un Δ^4 derivado del misoprostol. El cual al parecer es más potente como agente antisecretor gástrico, tiene una actividad más prolongada y es más selectivo en lo que respecta a la actividad diarreogénica que el misoprostol (196).

c) Acción citoprotectora

Además de los efectos antisecretores del misoprostol, este también protege a la mucosa gástrica del daño producido por una variedad de agentes nocivos.

En estudio experimental realizado en ratas a las cuales se les administró misoprostol a dosis por abajo de las requeridas para inhibir la secreción ácida gástrica. El misoprostol redujo en forma significativa el daño producido por etanol, ASA, indometacina, taurocolato y stress (198).

Otro estudio realizado en humanos (45 voluntarios sanos) sin antecedentes de alcoholismo se demostró por endoscopia que el pre-tratamiento con misoprostol redujo en forma significativa la severidad de las lesiones inducidas por la administración de etanol al 80% sobre la mucosa gástrica, comparado con placebo (p menor a 0.0001) y cimetidina (p menor a 0.002). Se midieron los niveles de somatostatina inmunorreactiva en el jugo gástrico debido a que se ha sugerido que los efectos antisecretores y citoprotectores de la somatostatina están relacionados con un aumento de las PGs endógenas en la mucosa gástrica. Los niveles de somatostatina inmunorreactiva encontrada en el jugo gástrico en los grupos tratados con misoprostol y cimetidina fueron significativamente mayores que los niveles encontrados en el grupo placebo (p menor a 0.05% para ambos). El grado de citoprotección fue mayor en el grupo manejado con misoprostol que en el grupo manejado con cimetidina. Aunque la somatostatina inmunorreactiva en el grupo miso-

prostol no tuvo diferencia significativa en comparación con el grupo cimetidina. Se concluyó que la somatostatina no es en el único factor responsable de la habilidad citoprotectora del misoprostol (199).

Una serie de estudios clínicos se han realizado en humanos sanos para evaluar la actividad citoprotectora del misoprostol. En un estudio en el que se midió la efectividad del misoprostol en controlar el sangrado gástrico causado por la administración de 975 mg de ASA cuatro veces al día por dos días, y en forma subsecuente las dosis de ASA fueron precedidas por la administración de placebo o misoprostol a dosis de 25 o 50 mcg por los siguientes 3 días, con muestras del contenido gástrico tomadas diariamente por la mañana del aspirado gástrico. Se demostró que ambas dosis de misoprostol redujeron el sangrado gástrico en relación con el grupo placebo, la reducción fue estadísticamente significativa con la dosis de 50 mcg (p menor o igual a 0.05) y su gestiva con las dosis de 25 mcg de misoprostol (191).

Otro estudio en el que se midió el efecto citoprotector del misoprostol para la prevención de la pérdida sanguínea en heces inducida por ASA, usando glóbulos rojos marcados con Cr^{51} . La administración concurrente de 25 mcg de misoprostol y 650 mg de ASA cuatro veces al día por tres días resultó en una pérdida sanguínea significativamente menor en comparación con placebo (p menor o igual a 0.05) (191).

Las PGs han demostrado que estimulan la secreción gástrica de moco, en la mucosa gástrica de ratas y este efecto mucogénico de las PGs pudiera jugar un papel en la acción citoprotectora de las PGs.

En un estudio clínico con 8 voluntarios sanos se demostró que el misoprostol aumentó la secreción de moco durante el pe

ríodo basal en un 37%, 82% y 95% siguiendo a dosis 200, 400 y 800 mcg respectivamente. Un aumento de la secreción de moco en el 27% 31% y 38% fue observado durante la fase de inhibición máxima de la secreción de ácido por el misoprostol a dosis de 200, 400 y 800 mcg. La concentración de moco en el jugo gástrico fue aumentada en forma significativa. El efecto mucogénico pudiera jugar un papel importante en la acción protectora de la mucosa por el misoprostol y en su eficacia antiulcerosa en hombres (195).

También se ha demostrado que el misoprostol estimula la secreción de HCO_3 en humanos, lo que sugiere que el efecto de el misoprostol en la curación de las úlceras duodenales puede ser mediado en parte por su efecto sobre la secreción de HCO_3 duodenal.

Las bases de la acción citoprotectora del misoprostol no son conocidas en su totalidad, pero la evidencia clínica y de laboratorio indican un efecto directo sobre la barrera mucosa gástrica, un aumento de la secreción de moco y HCO_3 , y que mantiene o aumenta el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (201). Aunque existen estudios experimentales que sugieren otros mecanismos por los cuales el misoprostol pudiera también ejercer parte de su acción citoprotectora. Se ha reportado que el ASA produce al daño a la mucosa gástrica ulceración y sangrado con reducción del contenido tisular de histamina y la alteración en los mastocitos. El misoprostol indujo una inhibición dosis dependiente del daño a la mucosa gástrica con inhibición significativa de la destrucción de los mastocitos. Este resultado indica que la estabilización de los mastocitos por el misoprostol es un mecanismo importante de su efecto citoprotector en contra de la aspirina (202).

d) Eficacia del misoprostol en el tratamiento de la úlcera péptica.

La úlcera péptica es un padecimiento común que ocurre -

cuando se produce un desequilibrio entre los factores agresivos - potencialmente dañinos (ácido, pepsina) y los mecanismos de defen - sa que protegen a la mucosa gástrica.

El misoprostol ha demostrado ser efectivo en el trata - miento de la úlcera péptica, en diferentes estudios multicentri - cos con un número importante de pacientes (203, 204, 205, 206, - 207, 211, 212).

En estudios controlados con placebo en donde se usó miso - prostol para el tratamiento de la úlcera duodenal a diferentes -- dosis (50 mcg c/6 hrs, 100 mcg c/6hrs., 200 mcg c/6hrs., y 400 - c/12 hrs. Se demostró que el esquema terapéutico óptimo fue de - 800 mcg por día dividido en dos o cuatro tomas. El misoprostol - demostró ser efectivo con un promedio de curación en cuatro sema - nas, significativamente mejor que el placebo (p menor de 0.05) a dosis de 100 mcg/hrs., 200 mcg c/6hrs. y 400 mcg c/12 hrs. Las - dosis de 50 mcg c/6 horas no demostraron ser superiores que el - placebo para la curación de la úlcera duodenal en 4 semanas (208, 210, 204, 212).

El misoprostol también fue aprobado por la FDA para el - tratamiento de la úlcera gástrica, en estudios multicentricos en - los que se incluyeron 8500 pacientes se demostró una curación del 60% en las primeras 4 semanas de tratamiento y de un 80% a las 8 - semanas. Las dosis usadas también fueron de 800 mcg/día divididos en 4 o 2 tomas (209).

En estudios comparativos el misoprostol a dosis de 200 - mcg c/6 horas demostró una eficacia comparable con la cimetidina - a dosis de 300 mg c/6 hrs., para el tratamiento de la úlcera duo - denal. En estudios controlados con placebo y comparativos, en pa - cientes con úlcera gástrica, el misoprostol fue significativamen - te superior (p menos de 0.01) que el placebo y su acción fue com -

parable con la de la cimetidina para la curación de la úlcera gástrica, cuando se administró a dosis de 100-200 mcg c/6hrs., (207, 209, 206, 205, 211), ver cuadro No. 1 pág. 91

El tabaquismo crónico afecta en forma adversa la cura -- ción de las úlceras duodenales, a pesar del tratamiento con agentes ácido reductores potentes.

En un estudio doble ciego controlado, que fue realizado para comparar la curación completa de úlceras duodenales demostradas por endoscopia cada 2 semanas por un tiempo de 12 semanas, - 229 pacientes recibieron misoprostol en dosis de 200 mcg o 300 -- mcg c/6 hrs., o placebo. Se demostró que: 1) ambos regímenes de misoprostol fueron más efectivos en forma significativa que el -- placebo, con un porcentaje de curación del 61% para la dosis de - 200 mcg c/6hrs., y 71% para la dosis de 300 mcg c/6 hrs., a las - 4 semanas de tratamiento. 2) Que el consumo de tabaco en forma - crónica alteró la curación en los pacientes con placebo y no la - alteró en los pacientes manejados con misoprostol. Las curvas - de tiempo/curación fueron semejantes para los fumadores y los no fumadores. Se concluyó que el misoprostol es recomendable para el tratamiento de la úlcera duodenal, particularmente en aquellos pacientes fumadores crónicos (213).

La hipergastrinemia pudiera ser un factor que contribuya a la gran incidencia de recurrencia en el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal y debido a que el misoprostol no causa - hipergastrinemia no se espera que aumente la recurrencia de la úlcera duodenal después de suspendido el tratamiento. En un estudio clínico se demostró que la recurrencia después de el trata -- miento con misoprostol por dos y cuatro semanas fue similar a la de aquellos pacientes tratados con placebo. Debido a que las do -- sis terapéuticas de misoprostol cuatro veces al día por dos a - cuatro semanas en el tratamiento de la úlcera duodenal no influyó en las concentraciones de gastrina sérica, se puede concluir que-

la hipergastrinemia y consecuentemente la excesiva secreción gástrica de ácido no parecen seguir a la suspensión del tratamiento de misoprostol.

Se ha demostrado que la cimetidina puede aumentar la producción de gastrina, probablemente como un efecto secundario a la reducción en la secreción de ácido.

No existe evidencia de rebote o de aumento de la recurrencia de las úlceras, seguidos al tratamiento con misoprostol - (214, 191).

Cuadro No. 1

Eficacia del misoprostol en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal.

Estudio	año	dosis	duración del tratamiento	No. de pacientes	% de curación.
Brand	1984	50mcg c/6hrs.	28 días	308	45
		200 mcg c/5 hrs.	28 días		
Brand	1984	100mcg c/6hrs.	28 días	286 con UD	56
Brand	1984	25mcg c/6 hrs.	56 días	299 con UG	50
		100mcg c/6 hrs.	56 días		
Nicholson	1984	50mcg/c/6 hrs.	28 días	703 con UD	41
		200 mcg/c/6 hrs.	28 días		
Shield	1984	50mcg/ c/6hrs.	28 días	421 con UG	41
		200mcg/ c/6hrs.	28 días		

Tomado de: A Brassine: Treatment of gastroduodenal ulcer with prostaglandins review of the literature. Med ET NYC, - 1984: 42: 3921.

Eficacia del misoprostol en estudios comparativos con cimetidina

Estudio	Número de pacientes	% de curación a las 4 semanas de tratamiento.
---------	---------------------	---

Úlcera Duodenal (UD)

Misoprostol 50 mcg c/6hrs.	232	40.9
Misoprostol 200 mcg c/6 hrs.	243	61.3
Cimetidina 300 mg c/6hrs.	246	67.5

Úlcera Gástrica (UG)

Misoprostol 50 mcg/ c/6hrs.	136	40.2
Misoprostol 200 mcg c/6 hrs.	134	58.2
Cimetidina 300 mgs c/6 hrs.	136	59.6

Tomado de: RL Herting and CH Nissen: Overview of misoprostol clinical experience. Dig Dis Sci, 1986; 31: (Suppl): 2 - pg: 505.

c) Seguridad en el uso del misoprostol y efectos adversos.

El misoprostol ha sido probado como un medicamento seguro y bien tolerado (215, 208).

Los efectos adversos con el uso de misoprostol no son -- frecuentes y generalmente cuando se presentan son leves o moderados.

En más de 2000 sujetos estudiados que recibieron misoprostol, solo 40 descontinuaron el tratamiento por efectos adversos, la mayoría de estos efectos no fueron considerados relacionados con la droga por los investigadores.

Existen solo cuatro efectos adversos que ocurren con mayor frecuencia en asociación con el uso de misoprostol: Diarrea, dolor abdominal, cólicos abdominales y cefalea (191).

La diarrea raramente requiere de interrupción del tratamiento y es autolimitada al suspenderlo.

En los estudios realizados con misoprostol la frecuencia de diarrea ha sido del 4 al 13% en comparación con el 50 al 75% -- cuando se ha usado enprostil (73). (Ver cuadro No. 2 Pag. 93

Cuadro No. 2

Efectos indeseables de PGs - Diarrea

Autor	Prostaglandina	dosis	Frecuencia
1) Fung	Abaprostil	150 mcg c/6hrs.	10%
2) Gibinski	15 R 15m PGE ₂	1.5 a 2 mcg/kg c/8hrs.	51%
3) Gibinski	15 S 15m PGE ₂	" " " " " "	51%
4) Vantrappen	Abaprostil	100mcg/ c/6hrs.	38%
5) Brand	Misoprostol	200mcg c/6 hrs.	13%
6) Brand	Misoprostol	100 mcg c/6 hrs.	9%
7) Brand	Misoprostol	100 mcg c/6 hrs.	9%
8) Nicholson	Misorpostol	200mcg c/6 hrs.	4%
9) Narvert	Enprostil	70mcg c/12 hrs.	75%
10) Narvert	Enprostil	35 mcg c/12 hrs.	50%

Tomado de : A Bassine: Treatment of gastroduodenal ulcer with PGs review of the literature. Med ET HYG, 1984; 42, pag.-3924.

En muchos estudios realizados en vitro se ha demostrado que las PGs de serie E inhiben por retroalimentación la función y activación de los linfocitos T.

En forma contraria los inhibidores de la ciclo-oxigenasa estimulan la inmunidad celular en vitro y en vivo.

En un estudio realizado con 65 sujetos sanos con edades por arriba de los 65 años, se investigó los efectos inmunológicos del misoprostol y se demostró que éste, a dosis de 200 mcg c/6 hrs no produjo cambios en la cuenta linfocitaria total, células T, examen de reactividad de la hipersensibilidad retardada en piel, niveles séricos de IgG, IgM y IgA o en la respuesta linfo-

citaria a mitógenos en ancianos. Se observó una disminución pequeña pero estadísticamente significativa en los niveles del factor-reumatoide IgM, lo que pudiera ser secundario a la estimulación de la generación de células supresoras en vivo, también se observó una disminución en la sensibilidad linfocítica a la PGE después de la administración de misoprostol, que presumiblemente representa taquifilaxia, la cual ha sido bien descrita en muchos agentes que ejercen su acción vía receptores de la superficie celular. Se concluyó que la administración de misoprostol a ancianos sanos puede producir algunos cambios inmunológicos sutiles, aunque ninguno de estos efectos parece ser perjudicial (216).

Otro estudio realizado para valorar el efecto del uso del misoprosol por dos semanas, sobre el sistema endocrino. El único cambio que se observó fue un ligero aumento del cortisol sanguíneo, sin significancia estadística y clínica.

Un aumento de la broncodilatación fue reportado en mujeres antes y después del ejercicio. En el mismo estudio el tratamiento con misoprostol fue asociado con un efecto mínimo de reducción en la agregación plaquetaria, aumento del período latente y aumento de la concentración de trombina y ADP necesario para la agregación plaquetaria. El misoprostol sin embargo ha sido usado con éxito en el tratamiento de pacientes con sangrado activo de tubo digestivo alto como también en algunos pacientes con defectos hematológicos, en los que no se reportó efectos adversos relacionados con sangrado. En forma similar, no ha habido reportes de aumento en el sangrado en estudios clínicos que implican más de 2000 sujetos tratados con misoprostol.

En los estudios mundiales realizados con misoprostol no hubieron efectos adversos oftalmológicos o cardiológicos relacionados con la droga. No se han reportado efectos clínicamente significativos en la TA, FC o temperatura corporal. No se ha observado tampoco confusión mental o alteraciones en los resultados de

exámenes de laboratorio que se piden en forma rutinaria. Los exámenes para evaluar la función hepática han sido estudiados en forma particular y no existieron diferencias entre los grupos manejados con misoprostol y los manejados con placebo. En estudios experimentales con animales no se ha observado ningún efecto en la actividad del citocromo P 450 hepático.

Es conocido que las PGs tienen un efecto utero constrictor. Aunque este efecto no fue observado en animales cuando se usó misoprostol. Dos estudios recientes realizados en mujeres que se encontraban en el primer trimestre de embarazo y buscaban -- aborto legal. Dos dosis de misoprostol de 400 mcg fueron administradas con 4 a 5 hrs de diferencia entre cada dosis. En un estudio el misoprostol causó aumento de la frecuencia e intensidad -- de las contracciones uterinas y en la frecuencia de sangrado en -- comparación con placebo. En el segundo estudio la administración de misoprostol fue asociada con una alta incidencia de sangrado -- uterino - placebo, 2 de 55 (4%) misoprostol, 25 de 56 (45%) - y -- expulsión parcial o completa del contenido uterino-placebo, 0 de 55 (0%); misoprostol 6 de 56 (11%) (191).

3.- JUSTIFICACION

La aspirina y otras drogas anti-inflamatorias no esteroideas, son probablemente las drogas de mayor consumo en el mundo.

En Estados Unidos de Norte América y en Canadá existen más de 300 compuestos comerciales que contienen aspirina.

El consumo anual de aspirina en Estados Unidos de Norteamérica sobrepasa a los 20 billones de tabletas. No tenemos a -- nuestro alcance cifras estadísticas sobre el consumo de aspirina en México y aunque probablemente sea menor, la magnitud de este -- problema seguramente es considerable.

El daño a la mucosa gástrica producido por drogas anti -- inflamatorias no esteroideas es muy común y de magnitud suficiente para justificar, no sólo el tratamiento, sino también la profilaxis en pacientes con alto riesgo sobre todo cuando éstos han -- tenido lesiones gástricas previas secundarias al consumo de este -- tipo de drogas. No es un problema clínico raro el que existan pacientes que padezcan de úlcera péptica y que también requieran -- de tratamiento con drogas anti-inflamatorias no esteroideas.

La incidencia de hemorragia de tubo digestivo alto causa -- do por drogas anti-inflamatorias no esteroidea es variable, aun -- que hay reportes que informan que el consumo de aspirina está pre -- sente hasta en un 50% de los pacientes que ingresan a hospitales -- por hemorragia de tubo digestivo alto y que hasta en un 52% de -- los pacientes con úlcera gástrica tienen antecedentes de consumir aspirina.

Estudios realizados en nuestras unidades de cuidados in -- tensivos mostraron que la causa más frecuente de hemorragia aguda de tubo digestivo alto fue la gastritis erosiva generalmente aso -- ciada a la ingesta de alcohol y medicamentos anti-inflamatorios -- no esteroideos (ver original 3.4).

Cuadro No. 3

Drogas anti-inflamatorias no esteroideas y
gastropatía

Importancia epidemiológica

ASA en EU y Canadá; Mas de 300 nombres comerciales --
Consumo anual en EU: Más de 20 billones de tabletas, 20 a 30 to-
neladas por día.

Recetas médicas de AINE: 27,000.000 por año.

Pacientes con AINE: 14,000.000.

Úlcera gástrica: 52% antecedente de consumir ASA'

Hemorragia importante: un caso por 2000,000 de tab.

Costo de la gastropatía por AINE: 1800,000,000 dólares--
al año.

Pérdida sanguínea en las heces: 10,000,000 lts por año.

Tomado de: (Cohen: IM may. 84 y Dig Dis Sci jul, 85 Roth; Arch -
Int Med jun, 86.

4.- OBJETIVOS

El principal objetivo de este estudio fue el determinar por medio de observación endoscópica, si la administración de misoprostol a dosis de 200 mcg tres veces al día, durante seis días con una dosis final en la mañana del séptimo día, previene o no la aparición de lesiones producidas por la administración de 3 - gramos al día de ácido acetil salicílico en dosis divididas, durante el mismo período de tiempo.

Objetivos secundarios: 1) Correlacionar el grado de lesiones observadas en la exploración endoscópica con los síntomas informados por los sujetos' 2) Conocer si la administración de misoprostol disminuía o quitaba tales síntomas. 3) Evaluar los efectos secundarios adversos causados por la administración de misoprostol. 4) Correlacionar los hallazgos endoscópicos con los -- resultados del estudio histopatológico.

5.- HIPOTESIS

El misoprostol es un análogo metil-éster de la PGE_1 con propiedades antisecretoras y citoprotectoras demostradas en diferentes estudios clínicos y experimentales. Es un medicamento seguro y bien tolerado.

Las drogas anti-inflamatorias no esteroideas son causa importante de lesión a la mucosa gástrica. Debido a las propiedades del misoprostol, éste pudiera tener utilidad para el tratamiento profiláctico de las lesiones inducidas por drogas anti-inflamatorias no esteroideas.

6.- MATERIAL Y METODOS

Para este estudio se designaron tres centros de investigación: El Hospital Regional de la SSA en León, Gto. El Hospital Español y el Hospital Mocol en México, D.F.

En cada uno de los centros fueron reclutados 20 voluntarios sanos, que dieron su consentimiento después de haber sido informados sobre las características y riesgos del estudio, que fue aprobado por el comité de ética de cada hospital.

A cada uno de los sujetos de nuestro grupo, se le dió un número determinado en forma secuencial del 01 al 020, agregando como una identificación adicional la inicial del nombre y del primer apellido. Con edades entre los 18 y los 40 años. Todos los sujetos se encontraban en buen estado de salud y no tenían historia de úlcera péptica o hernia hiatal sintomática en los últimos 6 meses, tampoco antecedentes de alcoholismo crónico o uso crónico de aspirina y otras drogas anti-inflamatorias no esteroideas. Las mujeres embarazadas, lactando o que no usaran métodos anticonceptivos en forma adecuada fueron excluidas (Ver cuadro No. 4 pág. 104).

A todos los sujetos se les practicó endoscopia 48 hrs., antes de iniciar la terapia medicamentos, se requirió que los sujetos aceptados en el estudio tuvieran calificación endoscópica de "0" (mucosa gástrica normal, Ver cuadro No. 5 pág. 105). Se valoró la apariencia de cada sitio anatómico (fundus, cuerpo, antro y duodeno) y se tomaron biopsias de la mucosa gástrica a nivel de antro, éstas fueron tomadas por pellizcos de la mucosa con el biotomo.

Antes de realizar la endoscopia inicial, a cada sujeto se le practicó examen físico e historia clínica, también se tomaron muestras de sangre y orina, en ayuno, para los siguientes exámenes de laboratorio: Hb, cuenta leucocitaria, cuenta plaquetaria, tiempo parcial de tromboplastina, creatinina, bilirrubinas, transaminasas.

sa glutámica pirúvica y examen general de orina. A las mujeres --- se les practicó prueba de embarazo. Los sujetos que presentaron -- anomalías de laboratorio con significancia clínica, fueron ex- cluidos del estudio.

A todos los sujetos se les advirtió de que no podían inge- rir alcohol ni medicamentos que no fueran los del estudio desde - una semana antes de la endoscopia inicial hasta finalizar el estu- dio.

Posterior a la historia clínica, exploración física, exá - menes de laboratorio y exploración endoscópica normal. Se conside- ró que el sujeto era elegible.

Se adjudicó la droga a prueba (misoprostol o placebo) por- medio de números aleatorios. La adjudicación la realizó el labora- torio Searle, la clave se mantuvo en secreto hasta que todos los - expedientes fueron entregados al laboratorio.

A cada centro de investigación se le proporcionó 20 fras - cos iguales identificados con números consecutivos (del 01 al 020) que contenían tabletas idénticas, 10 frascos con placebo y 10 -- frascos con misoprostol, 200 mcg por tableta. Los sujetos conti - nuaron realizando sus actividades normales incluyendo la dieta, no se les restringió la ingesta de café o el consumo de tabaco, aun-- que éstos fueron considerados dentro de los factores de riesgo. -

Se les proporcionó también a cada sujeto una hoja para que anotara diariamente los síntomas que presentara u observaciones, y una caja con tabletas de aspirina de 500 mgs., las cuales eran del mismo laboratorio.

Se formaron dos grupos paralelos de tratamiento (10 sujetos por cada grupo). A todos se le dió indicaciones para que ingirieron 3000 mg., de aspirina (6 tabletas de 500 mg) por día, dos tabletas 30 minutos antes del desayuno, dos tabletas antes del almuerzo y dos tabletas 30 minutos antes de la cena, durante 6 días con una dosis de dos tabletas por la mañana del séptimo día. Un grupo recibió una tableta de 200 mcg de misoprostol con cada dosis de aspirina y el otro grupo recibió una tableta de placebo de apariencia idéntica a la de misoprostol, con cada dosis de aspirina.

El estudio endoscópico se repitió en la mañana del séptimo día, aproximadamente 2 hrs después de la dosis final de medicamentos. Se tomaron nuevas biopsias. La mucosa gástrica y duodenal fueron examinadas en forma sistemática, iniciando en el cardias y terminando en la segunda porción del duodeno. El estómago fue examinado de manera anterógrada para no malinterpretar las huellas dejadas por el endoscopio. Se clasificó nuevamente el grado de lesión del 0 al IV en la escala (Ver cuadro No. 5 y No. 6 de pág 104 y 106

Todos los estudios endoscópicos fueron realizados por el -

mismo endoscopista y todas las biopsias examinadas por el mismo -- patólogo.

Los criterios tomados para considerar casos completos o -- el fin de la participación en el estudio fueron: 1) Cuando el sujeto consumió más del 75% de los medicamentos y fue examinado por -- endoscopia antes de la primera dosis y después de la última dosis de medicamentos. 2) Cuando el sujeto descontinuó el estudio por - sintomatología severa causada por la administración de aspirina, - demostrándose por estudio endoscópico daño a la mucosa gástrica. - 3) Cuando el sujeto completó su participación o dejó el estudio - por efectos adversos severos (por ejemplo: hemorragia del tubo digestivo con repercusión hemodinámica.

Al finalizar el estudio a todos los sujetos se les inte - rrogó con referencia a los posibles efectos adversos y estos efectos fueron clasificados como leves, moderados o severos. (ver cuadro No. 7 pág. 107).

Se consideró como respuesta positiva al medicamento en --- prueba (misoprostol) cuando la calificación endoscópica fue de II- o menor (menos de 10 hemorragias o erosiones), en relación o sin - relación como sintomatología gastrointestinal severa. Los resul - tados fueron analizados en forma estadística con la prueba exacta de Fisher's (o por la Chi-cuadrada de Pearson) dependiendo del tamaño de la muestra, para poder determinar si existió o no diferencia en la respuesta positiva cuando se compararon los dos grupos - de tratamiento.

CUADRO No. 4

M I S O P R O S T O L Y A S P I R I N A

CRITERIOS DE INCLUSION - EXCLUSION

INCLUSION

- A) EDAD: ENTRE LOS 18 Y LOS 40 AÑOS
- B) CALIFICACION ENDOSCOPICA DE "O"
- C) BUEN ESTADO DE SALUD
- D) HOMBRES Y MUJERES NO EMBARAZADAS

EXCLUSION

- A) MUJER EMBARAZADA, LACTANDO, O QUE NO - USE EN FORMA ADECUADA ALGUN METODO ANTICONCEPTIVO.
 - B) ANTECEDENTE DE ULCERA PEPTICA O HERNIA HIATAL SINTOMATICA EN LOS ULTIMOS 6 MESES.
 - C) USO CRONICO DE CUALQUIER DROGA INCLUSO ASPIRINA O DROGAS ANTI-INFLAMATORIAS - NO ESTEROIDEAS.
 - D) USO DE CUALQUIER DROGA ANTI-INFLAMATORIAS NO ESTEROIDEA EN LAS DOS ULTIMAS SEMANAS PREVIAS A LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO PRUEBA.
 - E) ALCOHOLISMO CRONICO, USO DE BEBIDAS ALCOHOLICAS EN LA SEMANA PREVIA AL ESTUDIO.
 - G) ANORMALIDADES EN LOS EXAMENES DE LABORATORIO.
-

CUADRO No. 5

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

CLASIFICACION ENDOSCOPICA

GRADO 0 = MUCOSA GASTRICA SIN LESIONES VISIBLES.

I = UNA HEMORRAGIA O + EROSION (Dos lesiones adyacentes -- con menos de 1 cm., de separación, son consideradas - como una lesión única).

II= 2 a 10 HEMORRAGIAS O EROSIONES.

III+11 a 25 HEMORRAGIAS O EROSIONES UNA O MAS *ULCERAS INVASIVAS DE CUALQUIER TAMAÑO

- EROSION: SOLUCION DE CONTINUIDAD SUPERFICIAL

* ULCERA INVASIVA: LESION DE CUALQUIER TAMAÑO QUE PROFUNDICE.

CUADRO No. 6
 MISOPROSTOL Y ASPIRINA
 CONDUCCION DEL ESTUDIO

FASE PREVIA (MAXIMO 7 DIAS ANTES DE LA 1a. DOSIS)	1	2	FASE EXPERIMENTAL				
	3	4	5	6	7		
* ENDOSCOPIA	A	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA	ASA
* HISTORIA	ASA	MP	MP	MP	MP	MP	MP
* EXAMEN FISICO	MP						E
* ANALISIS DE LABORATORIO							B
* BIOPSIA DE LA MUCOSA GASTRICA							HC Y EF AL

* POR LO MENOS 48 HRS. ANTES DE LA PRIMERA DOSIS DEL MEDICAMENTO PRUEBA

- A - ASIGNACION PARA EL TRATAMIENTO
- ASA - ACIDO ACETIL SALICILICO (ASPIRINA)
- MP - MEDICAMENTO A PRUEBA
- E - ENDOSCOPIA
- AL - ANALISIS DE LABORATORIO
- EF - EXAMEN FISICO
- HC - HISTORIA CLINICA
- B - BIOPSIA DE LA MUCOSA GASTRICA

CUADRO No. 7

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

CLASIFICACION DE EFECTOS ADVERSOS

GRADO	DEFINICION
1 - LEVE	NO CAUSA LIMITACION DE LAS ACTIVIDADES USUALES.
2 - MODERADO	CAUSA ALGO DE LIMITACION DE LAS - ACTIVIDADES USUALES.
3 - SEVERO	CAUSA INCAPACIDAD PARA REALIZAR LAS ACTIVIDADES USUALES.

7.- RESULTADOS

Se practicó panendoscopia a 21 voluntarios, de los cuales se excluyó a un sujeto por presentar úlcera duodenal. Fueron incluidos en el estudio 20 sujetos que reunieron todos los criterios para su aceptación. Se formaron dos grupos paralelos de tratamiento, 10 sujetos recibieron misoprostol más ácido acetil salicílico (ASA) y 10 sujetos recibieron placebo más ASA.

Los grupos fueron semejantes en cuanto a edad, sexo y raza. La edad media de los dos grupos fue de 28.6 años, con un promedio de edad de 28.4 años para el grupo misoprostol y 28.9 años para el grupo placebo. El 90% (9 sujetos) del grupo misoprostol eran de sexo masculino, mientras que en el grupo placebo el 100%, sin diferencia estadística significativa ($p=0.50$). La distribución por raza tampoco mostró diferencia estadística significativa entre los dos grupos ($p = 0.32$). Ver los cuadros: 8 y 9, gráfica 1 en las págs. 175, 176.

En la endoscopia inicial todos los sujetos incluidos en el estudio tuvieron calificación endoscópica de 0, o sea mucosa gástrica sin alteración. El 25% (5 sujetos) tenían hernia hiatal asintomática, que se demostró con el estudio endoscópico.

Los factores de riesgo considerados en este estudio fueron tabaquismo (más de 5 cigarrillos por día) y la ingesta de café (más de 3 tazas por día). Cuadro: 10 pág. 117 Los grupos también fueron semejantes en cuanto a factores de riesgo. El 60% (6 sujetos) del grupo placebo tenían factores de riesgo, sin existir diferencia estadística significativa entre los dos grupos ($p = 0.35\%$). Cuando comparamos en forma individual cada uno de los factores, observamos que en el grupo misoprostol un mayor número de sujetos (6 sujetos) tenían como factor de riesgo tabaquismo en comparación con cuatro sujetos del grupo placebo, en cambio en el grupo placebo un mayor número de sujetos ingerían ca

fé (5 sujetos) en comparación con solo dos sujetos del grupo misoprostol, tampoco se observó diferencia estadística significativa cuando comparamos los factores de riesgo en forma individual - entre los dos grupos ($p = 0.18$). (Cuadros: 11 y 12 págs: 118 y - 119.

El único efecto secundario que pudimos atribuir al uso de misoprostol fue "diarrea" (más de dos evacuaciones líquidas en 24 hrs) ., ésta se presentó a partir del cuarto día de tratamiento en el 20% (2 sujetos) del grupo misoprostol y no se presentó en el - grupo placebo.

Los síntomas que se presentaron con mayor frecuencia fueron dolor epigástrico y náusea. El 80% (8 sujetos) del grupo placebo presentaron dolor epigástrico, mientras que en el grupo misoprostol solo el 20% (2 sujetos) presentaron dolor epigástrico, se pudo apreciar diferencia estadística significativa entre los dos grupos ($p = 0.01$). El 50% (5 sujetos) del grupo misoprostol presentaron náusea y en el grupo placebo el 30% (3 sujetos), no se - observó diferencia estadística significativa ($p = 0.24$). El 10% - (1 sujeto) en cada grupo presentó vómito . (Cuadros: 13, 14 - - págs. 120 y 121.

No hubo ningún caso de deserción, todos los sujetos ingirieron más del 75% de los medicamentos en prueba y a todos se les practicó endoscopia final. Ninguno de los sujetos presentó anomalías en los resultados de laboratorio.

Endoscopia final: Se consideró como protegidos a los sujetos que tuvieron menos de 10 hemorragias y/o erosiones, sin ulceraciones (Calificación endoscópica: I, II, y 0) y no protegidos - a los que tuvieron una calificación endoscópica mayor de II o sea (III y IV). Cuadro: 15 pág: 122

El 90% (9 sujetos) del grupo misoprostol tuvieron protec-

ción de la mucosa gástrica (grado de lesión menor o igual a II - en la calificación endoscópica), en cambio en el grupo placebo -- solo fueron protegidos el 30% (3 sujetos), el 70% de los sujetos del grupo placebo tuvieron un grado de lesión mayor de II. Se aplicó la prueba de probabilidad exacta de Fisher's, con resultado estadísticamente significativo ($p = 0.0095$). Cuadro: 16 pág: - 123.

La media de lesión tomando en cuenta los grados de la calificación endoscópica (del 0 al 4), fue muy diferente para los dos grupos, para el grupo misoprostol fue de 0.9 y para el grupo placebo de 3.1. En la gráfica No. 2 se puede observar que la media del grupo misoprostol se encuentra dentro del éxito, mientras que la media de lesión en el grupo placebo se encuentra dentro del fracaso (pág. 124).

Se consideró como protección total a los que tuvieron una calificación endoscópica de 0, de los 20 sujetos estudiados 7 sujetos tuvieron protección total. De estos 7 sujetos el 86% (6 sujetos) fueron del grupo misoprostol y solo un sujeto (14%) del grupo placebo, con diferencia estadística significativa entre los dos grupos ($p = 0.0087$) cuando comparamos a los que tuvieron protección total contra no protegidos. También se observó diferencia estadística significativa ($p = 0.01$) cuando comparamos a los protegidos en forma total con los que tuvieron el mayor grado de lesión (grado IV en la calificación endoscópica). Cuadros: 17 y 18 - págs: 125 y 126.

Se consideró como no protegidos a los sujetos que tuvieron un grado III y IV en la calificación endoscópica. De los 20 sujetos estudiados 8 no fueron protegidos, de estos 8 sujetos 7 - el (87%) eran del grupo placebo y 1 (el 12.5%) del grupo misoprostol ($p = 0.0095$). Cuadro: 16 pág. 123.

En la gráfica No. 3 pág.: 127, se puede ver una imagen en espejo, cuando comparamos el porcentaje de sujetos y los dife_

rentes grados de lesión en ambos grupos de tratamiento.

En la gráfica No. 4 pág.: 128 se puede observar el número de sujetos que fueron protegidos y los que no lo fueron, para cada grupo de tratamiento.

El cuadro No. 15 pág: 122 , muestra el número total de -- los sujetos estudiados y los diferentes grados de lesión, para ca da grupo de tratamiento, la doble línea separa el éxito del fracaso.

Hay que considerar que dentro del grado IV de la clasificación endoscópica podían existir diferentes magnitudes de lesión, debido a que el número de hemorragias y/o erosiones podían ser 26 o más, o úlceras invasivas de cualquier tamaño. En el cuadro No. 19 pág: 127 , se puede observar que de los sujetos que presentaron grado IV sólo uno fue del grupo misoprostol y sólo tuvo una ulceración de 4 mm., los sujetos restantes fueron del grupo placebo - y la mayoría tuvieron lesiones más significativas.

Para valorar si existió o no influencia de los factores - de riesgo sobre nuestro resultado, comparamos a los sujetos prote gidos y no protegidos (grados 0, I, II, vs III y IV) valorando - presencia o ausencia de factores de riesgo, y no encontramos dife rencia estadística significativa ($p = 0.20$), cuando comparamos - a los sujetos con protección total y los sujetos que tuvieron el grado máximo de lesión (grado 0 vs grado IV), tampoco encontramos diferencia estadística significativa ($p = 0.40$) entre los sujetos con factores de riesgo y los sujetos que no tenían ningún factor de riesgo. Cuadros: 20 y 21 págs. 130 y 131. Por lo tanto podemos inferir que estos factores no influyeron en los resultados de la endoscopia final.

Cuando analizamos la correlación entre los diferentes gra dos de lesión demostrados por la exploración endoscópica y la pre sentación de dolor epigástrico referido por el sujeto, observamos

que no hubo diferencia estadística significativa entre los sujetos lesionados y los no lesionados (grado 0 vs grados I, II, III, IV) como tampoco la hubo cuando comparamos protegidos en forma total (grado 0) con los sujetos que tuvieron el grado máximo de lesión (grado IV), ($p = 0.14$, $p = 0.07$, $p = 0.12$) respectivamente.- Cuadros: 22, 23, 24 y pág. 132 . Podemos inferir que aunque existió cierta relación entre el grado de lesión y la presentación de dolor epigástrico, esta relación no tuvo significancia estadística.

El reporte histopatológico de la biopsia inicial mostró - mucosa gástrica sin alteración en el 70% del total de sujetos -- estudiados (14 de los 20 sujetos estudiados). El 30% restante - (6 sujetos) presentaron diferentes grados de gastritis, desde - gastritis discreta, hasta gastritis intensa. Se aplicó la prueba de probabilidad exacta de Fisher's y se demostró que no hubo - diferencia estadística significativa entre los dos grupos de tratamiento ($p = 0.24$) cuando comparamos a los sujetos que tuvieron - alteración en la mucosa gástrica con los que tuvieron mucosa gástrica normal para los dos grupos misoprostol + ASA y placebo +ASA. En el cuadro No. 25, pág. 133 podemos ver los resultados del estudio histopatológico de la biopsia inicial y la comparación estadística.

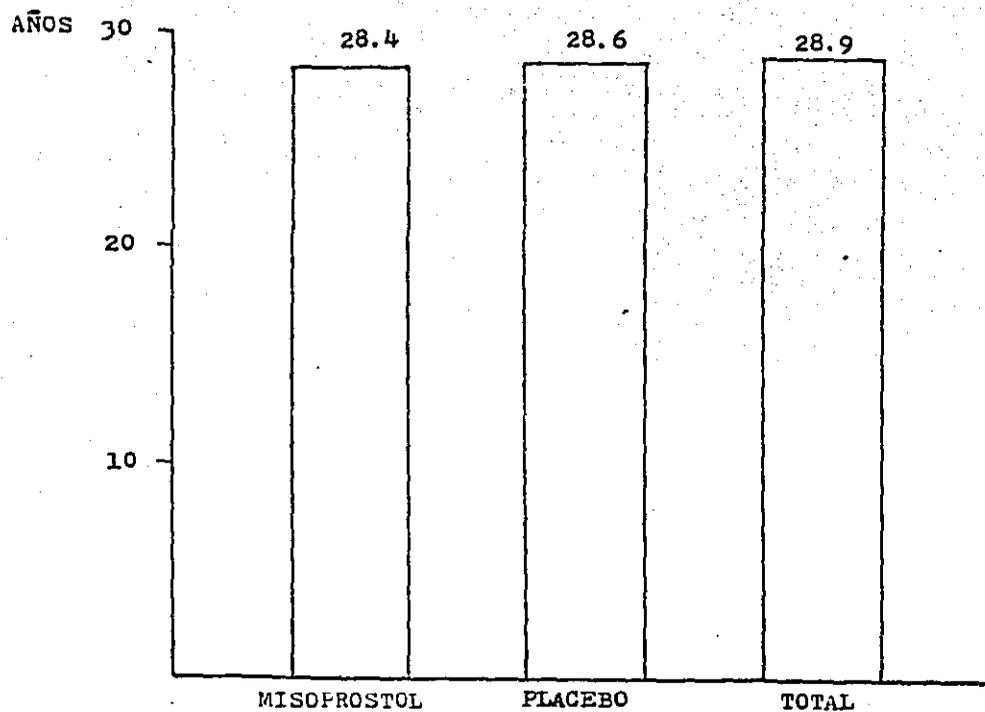
En el estudio histopatológico de la biopsia final, solo 4 del total de los sujetos estudiados (el 20%) tuvieron mucosa gástrica sin alteración, los 4 del grupo misoprostol, el 80% restante presentó diferentes grados de lesión, cuando comparamos a los sujetos con alteración en la mucosa gástrica con los que tuvieron mucosa gástrica normal para cada grupo de tratamiento no se demostró diferencia estadística significativa ($p=0.43$).

En los cuadros: 26 y 27 pág. 134 se pueden apreciar - los resultados de la biopsia final y la comparación estadística - referida.

Cuando comparamos a los sujetos con lesión significativa (gastritis moderada y severa) con los sujetos que no tuvieron ninguna alteración en la mucosa gástrica y los que tuvieron gastritis discreta, no se observó diferencia estadística significativa entre los dos grupos de tratamiento ($P = 0.16$). Cuadro No. 28, -- pág. 135.

Tampoco observamos diferencia estadística significativa e entre los dos grupos de tratamiento cuando comparamos a los sujetos que tuvieron mucosa gástrica normal con los que tuvieron gastritis intensa ($p = 0.069$). Cuadro No. 29 pág. 135.

M E D I A S D E E D A D



GRAFICA NO. 1

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

DISTRIBUCION: SEXO

SEXO	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
MASCULINO	9 (90%)	10 (100%)	19
FEMENINO	1 (10%)	0 (0%)	1
	10	10	20
			p = 0.5

* NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA

MISOPROSTOL

Y

ASPIRINA

DISTRIBUCION: RAZA

RAZA	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
CAUCASICO	7 (70%)	3 (30%)	10
MESTIZO	6 (60%)	4 (40%)	10
	13	7	20
			p= 0.32

* NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA

CUADRO No. 9

CUADRO No. 10

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

1. TABAQUISMO: MAS DE 5 CIGARRILLOS AL DIA
2. INGESTA DE CAFE: 3 O MAS TAZAS AL DIA
3. DIARREA: MAS DE 2 EVACUACIONES LIQUIDAS
EN 24 HORAS.

CUADRO No. 11

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

FACTORES DE RIESGO

DISTRIBUCION

CAFE Y/O TABACO

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
SUJETOS CON FACTORES DE RIESGO	6 (60%)	6 (60%)	12
SUJETOS SIN FACTORES DE RIESGO	4 (40%)	4 (40%)	8
	10	10	20
*NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA.			p= 0.35

CUADRO No. 12

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

FACTORES DE RIESGO
EFFECTOS DE CAFE Y TABACO DISTRIBUCION AL AZAR

FACTOR DE RIESGO	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
CAFE	2 (20%)	5 (50%)	7
TABACO	6 (60%)	4 (40%)	10
	8	9	17
			p = 0.18

*NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA

CUADRO No. 13

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

PRESENTACION DE DOLOR EPIGASTRICO

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
CON DOLOR EPIGASTRICO SINTOMATICOS	2 (20%)	8 (80%)	10
SIN DOLOR EPIGASTRICO ASINTOMATICOS	8 (80%)	2 (20%)	10
	10	10	20
*DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA			p = 0.01

CUADRO No. 14

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
CON NAUSEA	5 (50%)	3 (30%)	8
SIN NAUSEA	5 (5%)	7 (70%)	12
	10	10	20
* NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA			p= 0.24

CUADRO No. 15

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

ENDOSCOPIA FINAL

GRADO	MISOPROSTOL + ASA	PLACEBO + ASA	TOTAL
IV	1	6	7
III	0	1	1
II	2	2	4
I	1	0	1
0	6	1	7

NO
PROTEGIDOS

PROTEGIDOS

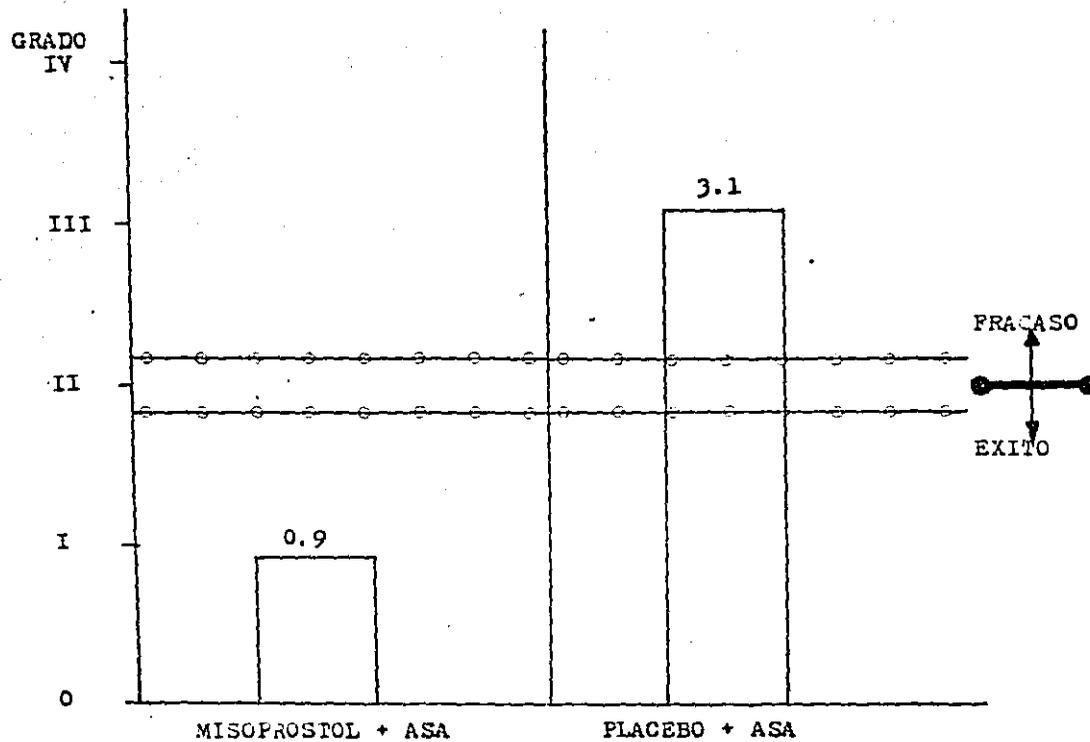
CUADRO No. 16

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

CLASIFICACION ENDOSCOPICA POSTRATAMIENTO
PROTEGIDOS Vs NO PROTEGIDOS

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
PROTECCION	9 (90%)	3 (30%)	12
NO PROTECCION	1 (10%)	7 (70%)	8
	10	10	20
* DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA.			p = 0.0095

CLASIFICACION ENDOSCOPICA POSTRATAMIENTO
(MEDIA DEL GRADO DE LESION)



CUADRO No. 17

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

CLASIFICACION ENDOSCOPICA POS-TRATAMIENTO PROTEGIDOS
EN FORMA TOTAL VS NO PROTEGIDOS

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
PROTECCION TOTAL (GRADO "0")	6 (60%)	1 (10%)	7
NO PROTECCION	1 (10%)	7 (70%)	8
	7	8	15
			p = 0.0087

* DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA

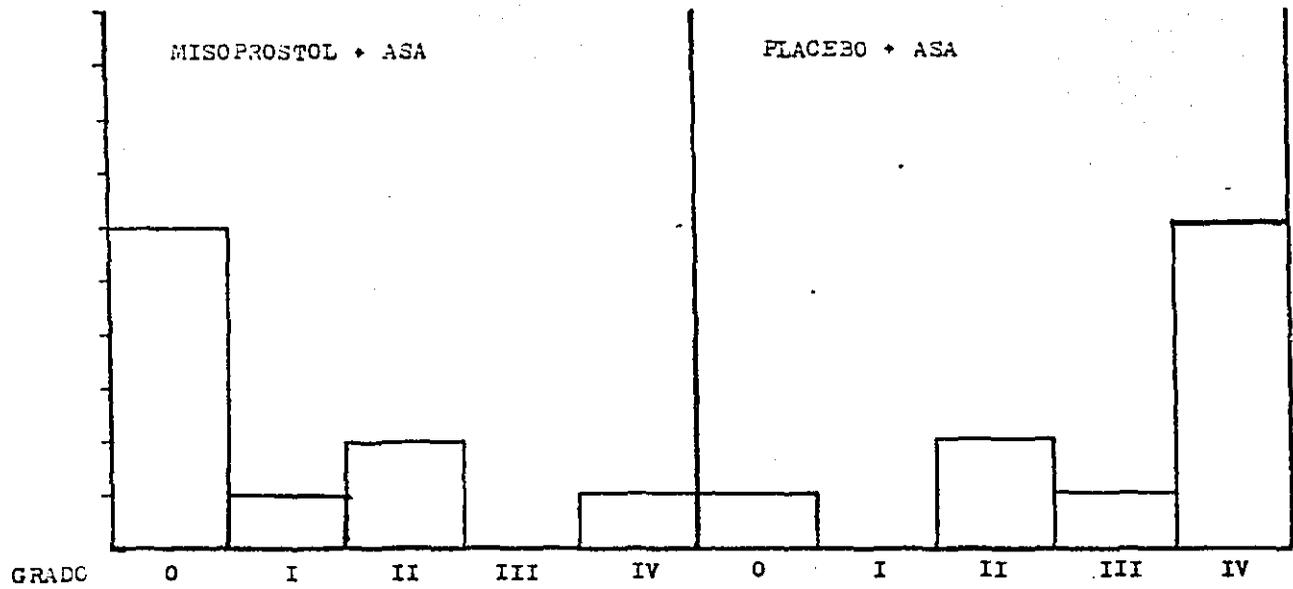
CUADRO No. 18

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

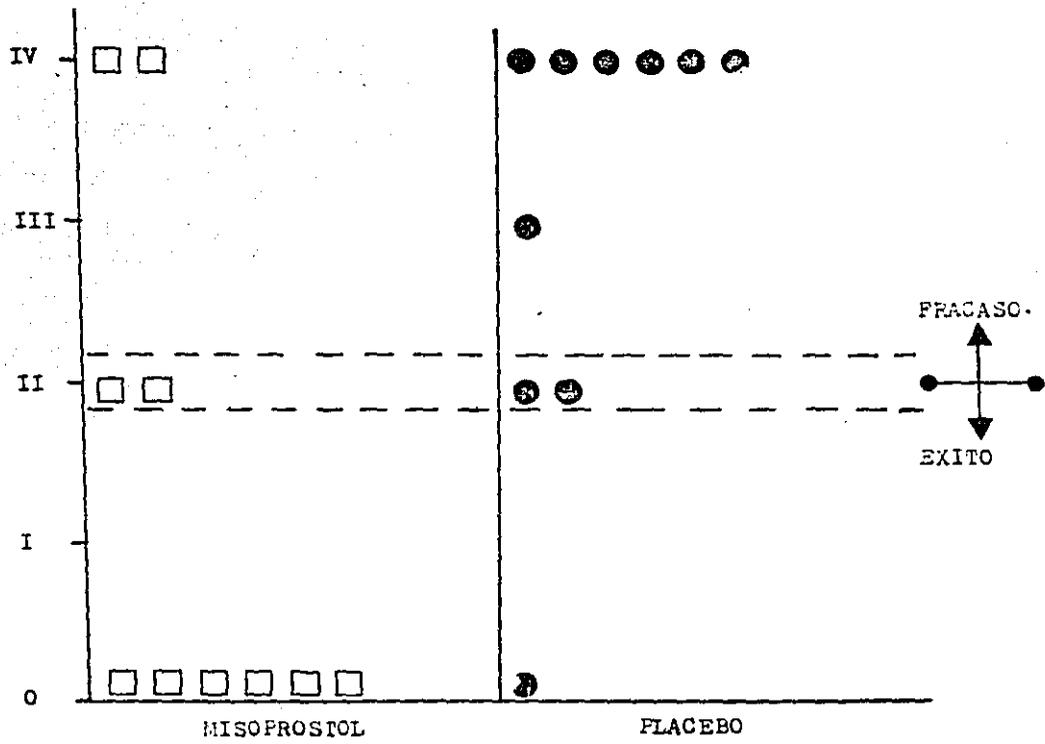
CLASIFICACION ENDOSCOPICA POST-TRATAMIENTO

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
GRADO "0"	6 (60%)	1 (10%)	7
GRADO "IV"	1 (10%)	6 (60%)	7
	7	7	14
			p = 0.01

* DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA



GRAFICA No. 3



GRAFICA No. 4

CUADRO No. 19

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

SUJETOS CON CALIFICACION ENDOSCOPICA FINAL GRADO CUATRO:IV

GRUPO	HALLAZGOS ENDOSCOPICOS
PLACEBO	Múltiples erosiones hemorrágicas rodeadas de eritema, cuagulos ne gruzcos.
PLACEBO	Erosiones hemorrágicas, ulceraciones lineales, edema y eritema
MISOPROSTOL	Mucosa congestiva, ulceración de de 4 mm., superficial.
PLACEBO	Erosiones hemorrágicas, ulceraciones amplias, algunas esfaceladas y hemorrágicas, otras recubiertas de fibrina, eritema y edema.
PLACEBO	Erosiones hemorrágicas, ulceraciones superficiales recubiertas de fibrina y lesiones ulcerativas lineales.
PLACEBO	Lesión ulcerativa lineal única.
PLACEBO	Mucosa, congestiva y eritematosa, coagulos, erosiones y ulceraciones amplias cubiertas de fibrina y alguna esfaceladas.

CUADRO No. 20
M I S O P R O S T O L Y A S P I R I N A

EFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO: CAFE Y TABACO

ENDOSCOPIA FINAL:	GRADOS 0, I, II Vs GRADOS III, IV		TOTAL
	PROTEGIDOS	NO PROTEGIDOS	
CAFE Y/O TABACO	6	6	12
SIN FACTORES DE RIESGO	6	2	8
	12	8	20
			p = 0.20

* NO HAY DIFERENCIA ESTADÍSTICA SIGNIFICATIVA

CUADRO No. 21

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

EFFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO: CAFE
Y TABACO

ENDOSCOPIA FINAL:	GRADO: "0"	Vs	GRADO IV	TOTAL
CAFE Y/O TABACO	5		6	11
SIN FACTORES DE RIESGO	2		1	3
	7		7	14
*NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA				p = 0.40

CUADRO No. 22, 23 y 24

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

CORRELACION SINTOMAS/ENDOSCOPIA FINAL

A) SANOS Vs LESIONES		GRADO "0"	Vs	GRADOS I, II, III, IV	TOTAL
CON DOLOR EPIGASTRICO, SINTOMATICOS	2 (20%)			8 (80%)	10
ASINTOMATICOS	5 (50%)			5 (50%)	10
	7			13	20
*NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA					p = 0.14

B) PROTEGIDOS Vs NO PROTEGIDOS

	PROTEGIDOS	Vs	NO PROTEGIDOS	TOTAL
CON DOLOR EPIGASTRICO SINTOMATICOS	4 (40%)		6 (60%)	10
ASINTOMATICOS	8 (80%)		2 (20%)	10
	12		8	20
*NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA				p = 0.070

C) GRADO "0" Vs GRADO "IV"

	GRADO 0	Vs	GRADO IV	TOTAL
CON DOLOR EPIGASTRICO	2		5	7
SIN DOLOR EPIGASTRICO	5		2	7
	7		7	14
*NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA				p = 0.12

CUADRO No. 25

MISOPROSTOL Y ASPIRINA
 BIOPSIA INICIAL

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
MUCOSA GASTRICA SIN ALTERACION.	8	6	14 (70%)
GASTRITIS DISCRETA	0	1	1
GASTRITIS MODERADA	1	1	2
GASTRITIS INTENSA	1	1	2
GASTRITIS CRONICA ULCERADA	0	1	1
TOTAL	10	10	20

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
MUCOSA GASTRICA SIN ALTERACION	8	6	14
MUCOSA GASTRICA CON ALTERACION	2	4	6
TOTAL	10	10	20

*NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA

p = 0.24

CUADRO No. 26, 27.

MISOPROSTOL Y ASPIRINA
BIOPSIA FINAL

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
MUCOSA GASTRICA SIN ALTERACION.	4 (40%)	0	4
GASTRITIS DISCRETA	0	1	1
GASTRITIS MODERADA	2	2	4
GASTRITIS INTENSA	4 (40%)	6 (60%)	10
GASTRITIS CRONICA ULCERADA	0	1	1
TOTAL	10	10	20

	MISOPROSTOL	PLACERO	TOTAL
MUCOSA GASTRICA SIN ALTERACION	4 (40%)	0 (0%)	4
MUCOSA GASTRICA CON ALTERACION	6 (60%)	10 (100%)	16
TOTAL	10	10	20

*NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA

p=0.043

CUADRO No. 28

MISOPROSTOL Y ASPIRINA

BIOPSIA FINAL

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
CON LESION SIGNIFICATIVA	4	1	5
SIN LESION SIGNIFICATIVA	6	8	14
TOTAL	10	9	19
*NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA			p = 0.16

Sin lesión significativa = Gastritis discreta y mucosa gástrica sin alteración.

CUADRO No. 29

	MISOPROSTOL	PLACEBO	TOTAL
MUCOSA GASTRICA SIN ALTERACION	4	0	4
GASTRITIS INTENSA	4	6	10
TOTAL	8	6	14
* NO HAY DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA.			p=0.69

8.- DISCUSION.

La protección de la mucosa gástrica en contra del daño ocasionado por la administración de aspirina, involucra mecanismos de inhibición o neutralización de la secreción ácida gástrica y otro efecto independiente que se ha denominado citoprotección.

Las PGs han demostrado tener ambos efectos: Citoprotector y antisecretor.

Los agentes antisecretores también protegen a la mucosa gástrica del efecto dañino de la aspirina. La aspirina que es absorbida por el estómago, es la que causa daño a la mucosa y ésta es absorbida cuando el pH intragástrico es menor de 3.5 (218).

La protección del misoprostol a la mucosa gástrica puede ser debida tanto al mecanismo de citoprotección como a su acción antisecretora. Las dosis usadas en nuestro estudio han demostrado tener efecto antisecretor y citoprotector.

La administración de 1300 mgs. de aspirina como dosis única produce daño importante a la mucosa gástrica demostrado por endoscopia 2 hrs. después de su administración. La administración de aspirina a dosis de 3 gramos por día durante un tiempo de 5 a 7 días también ha demostrado daño severo a la mucosa gástrica. Se ha reportado cierta tolerancia al uso crónico de aspirina, con menor lesión a la mucosa aunque también en estos pacientes que usan aspirina en forma crónica se ha reportado daño severo a la mucosa gástrica. Nuestro estudio es aplicable a situaciones de ingesta breve de aspirina y debido a que fue realizado en sujetos jóvenes y sanos, este estudio pudiera tener ciertas limitaciones en su aplicación, es difícil decir, si los pacientes que requieren de AINE que habitualmente son mayores, respondan de la misma manera.

Cuando se administró PGE_2 como pretratamiento a la adminis

tración de 1300 mgs de ASA, se demostró que esta previno las lesiones producidas por aspirina. El misoprostol en un estudio similar realizado por Silverstein y col también demostró ser efectivo para prevenir las lesiones inducidas por una dosis de ASA (217).

El misoprostol también demostró efectividad para proteger a la mucosa gástrica del efecto dañino ocasionado por tolmetin - que es un (AINE), cuando éste se administró por 7 días consecutivos en un estudio similar al nuestro. El daño a la mucosa gástrica puede ser producido por un gran número de agentes anti-inflamatorios no esteroideos, por lo que sería recomendable estudiar el efecto del misoprostol sobre la acción sobre la acción de otros - agentes AINE (219).

En nuestro estudio el misoprostol demostró ser efectivo para proteger a la mucosa gástrica de las lesiones inducidas por la administración de aspirina a dosis de 3 gr. por día, durante 6 días, con una dosis el séptimo día. El 90% de los sujetos manejados con misoprostol tuvieron protección de la mucosa gástrica - (calificación endoscópica menor o igual a II), en el grupo placebo solo un 30% tuvieron calificación endoscópica menor a II y un 60% tuvieron calificación endoscópica de IV, los resultados fueron estadísticamente significativos. El misoprostol demostró puede ser usado con seguridad, el único efecto colateral que observamos fue "diarrea", ésta se presentó en un 20% de los sujetos del grupo misoprostol y no causó limitación de las actividades usuales de los sujetos que la presentaron, la incidencia reportada en otros estudios varía entre un 4% y 13%.

El 50% de los sujetos del grupo misoprostol y un 30% - del grupo placebo presentaron náuseas, sin diferencia estadística significativa entre los dos grupos, hay que tomar en cuenta que - la presentación de náusea puede ser un efecto secundario a la administración de aspirina.

El dolor epigástrico pudiera ser sugestivo del daño a la mucosa gástrica ocasionado por la administración de aspirina, en el grupo placebo un 80% de los sujetos presentaron ardor epigástrico, mientras que en el grupo misoprostol sólo lo presentaron un 20% de los sujetos, con diferencia estadística significativa, aunque cuando analizamos la correlación entre diferentes grados de lesión demostrados por endoscopia y la presentación de dolor epigástrico, demostramos que aunque existió cierta relación, ésta no tuvo significancia estadística, lo que en parte pudiera deberse a un efecto placebo al revés. El saber que se está recibiendo un medicamento potencialmente dañino hace algunos sujetos sientan molestias que no se producen en el estómago.

Nuestro estudio indica que el pretratamiento con PGs no es un requerimiento para la citoprotección en contra de la aspirina en humanos sanos.

Nuestro estudio y la mayoría de estudios realizados ignoran el duodeno, sin embargo también el duodeno pudiera lesionarse con la administración de aspirina, por lo cual sería recomendable valorar también los resultados de la exploración endoscópica y valorar si el misoprostol protege o no a la mucosa duodenal por lo que en los siguientes estudios debiera considerarse también esta posibilidad.

Cuando analizamos el reporte histopatológico observamos que tanto los resultados de la biopsia inicial como los de la biopsia final mostraron discrepancia con los hallazgos endoscópicos, o sea que lo que endoscópicamente se consideró como mucosa gástrica normal, en el examen histopatológico demostró en algunos casos diferentes grados de lesión. En la biopsia final los resultados histopatológicos demostraron que aunque el misoprostol protegió a la mucosa gástrica en cierto grado no existió diferencia estadística significativa cuando comparamos a los dos grupos de tratamiento.

Lacy e Ito en su estudio experimental, en donde se examinó la mucosa gástrica después de ser expuesta a un agente nocivo, - se demostró discrepancia entre la apreciación macroscópica y el examen de la mucosa con microscopio de luz, las áreas de la mucosa que se presumían como normales macroscópicamente mostraron alteraciones histológicas extensas. Una discordancia similar fue observada por Guth y colaboradores.

Estudios con microscopio electrónico han demostrado protección de la PGS a la mucosa gástrica en forma completa y correlación entre los hallazgos macroscópicos y microscópicos.

Al parecer las PGS previenen la alteración de la microcirculación y el desarrollo de lesiones necróticas profundas, pero no afecta la alteración inicial del epitelio superficial (174. - 161). El estudio de O'Brien en el que se valoró la microcirculación de la mucosa gástrica con microscopio electrónico y material fluorescente, se demostró que la microvasculatura superficial fue protegida por un análogo sintético de la PGE_2 en contra de las lesiones inducidas por etanol absoluto (178). Debido a que el examen histopatológico con microscopia electrónica ha demostrado correlación con lo observado a la exploración endoscópica en estudios experimentales, sería recomendable en los estudios subsecuentes analizar las biopsias con microscopio electrónico.

9. CONCLUSIONES

- 1.- El misoprostol administrado a dosis de 200 mcg tres veces al día durante 6 días, con una dosis final en la mañana del séptimo día, previno en forma parcial (un 90% de los sujetos estudiados) y en forma total (60% de los sujetos estudiados) la aparición de lesiones producidas por la administración de 3 gramos diarios (1 grm c/8hrs) de aspirina administrada a sujetos jóvenes y sanos en forma simultánea con éste durante el mismo período de tiempo. Lo que fue demostrado por estudio endoscópico.
- 2.- La aspirina causa gastropatía aguda en forma importante cuando se administra a personas jóvenes y sanas en dosis de 3 gramos-díarios por 6 días, algunos de los sujetos lesionados permanecen asintomáticos a pesar de las lesiones a la mucosa gástrica demostradas por endoscopia.
- 3.- Este estudio es aplicable a situaciones de ingesta breve de aspirina.
- 4.- El pretratamiento con PGs no es un requisito para la citoprotección en contra de la aspirina en humanos sanos.
- 5.- El misoprostol disminuyó en forma significativa la incidencia de dolor epigástrico, éste solo se presentó en un 20% de los sujetos del grupo misoprostol, mientras que se presentó en un 80% de los sujetos del grupo placebo.
- 6.- El dolor epigástrico pudiera sugerir lesión a la mucosa gástrica pero no es un dato clínico que indique con seguridad que la mucosa esté lesionada. Cuando se analizó la relación del dolor epigástrico con los hallazgos endoscópicos no hubo significancia estadística.

- 7.- La PGs pudieran ser una alternativa en la terapéutica médica de diferentes padecimientos ácido pépticos: Lesiones gástricas y duodenales, esofagitis por reflujo y la prevención del daño inducido por agentes anti-inflamatorios no esteroides - (AINE). alcohol, reflujo biliar y stress.
- 8.- Deben realizarse mas estudios clínicos sobre la acción protectora del misoprostol en donde se utilicen otros agentes anti-inflamatorios no esteroides.
- 9.- De encontrarse un protector ideal (que pudiera ser el misoprostol) a todo paciente que reciba estas dosis de aspirina en forma aguda se le debería administrar dicho protector.
10. En los estudios subsecuentes se deberá valorar también la acción protectora del misoprostol en la mucosa duodenal.
- 11.- El misoprostol demostró ser un medicamento que se puede usar con seguridad, el único efecto secundario presentado que podemos atribuir al uso de misoprostol fue: "diarrea", ésta se presentó en el 20% de los sujetos del grupo tratado con misoprostol, ninguno de los sujetos suspendió el tratamiento por este efecto.
- 12.- Deben realizarse estudios en pacientes reumáticos, a largo-plazo y con diferentes dosis de misoprostol, para conocer su utilidad en la población con mayor necesidad.
- 13.- Debido a la falta de correlación encontrada entre la observación de la mucosa gástrica por estudio endoscópico y el resultado del estudio histopatológico con microscopio de luz, debería considerarse la posibilidad de estudiar las biopsias de los siguientes estudios con microscopio electrónico.

10.-BIBLIOGRAFIA

- 1.- Shomaker CW. Thomson WB. Textbook of Critical Care. ed. Philadelphia WB, Saunder. 1984:591.
- 2.- Diaz Polanco G. Morales Comporredondo I Evaluación de la Secretina en el Tratamiento del Sangrado de Tubo digestivo - alto, Tesis recepcional 1986.
- 3.- Maldonado Ma. Morales CI; Efectividad de algunos métodos terapéuticos para el control del sangrado de tubo digestivo-alto en pacientes graves. Tesis recepcional. 1980.
- 4.- Pingelton SK: Gastrointestinal hemorrhage. Med Clin North - Am. 1983;67 (6):1215-1231.
- 5.- Méndez RA. Morales CI: Fisiología de la secreción gástrica-de ácido y etiopatogenia de las úlceras de stress y de la - úlcera péptica como causas de sangrado agudo de tubo digestivo alto. Tesis recepcional. 1985.
- 6.- Simmy Bank: Stress Ulcers - Prevention of gastrointestinal-bleeding in critical care units Med J Aust 142, (Suppl 3):-17-20.1985.
- 7.- Bank S. Misra P. Mausner D et al: The incidence distribution and evaluation of stress ulcers in surgical intensive-care units. Am J Gastroenterol. 1980;74-76.
- 8.- Mc Donald AS, Pyne DA, Freeman ANG et al: Upper Gastrointestinal Blieding in the Intensive Care Unit. Can J Surg 1978; 21 (1):81-84.
- 9.- Horovitz J: Stress Gastroenteropathy. In Shires GT (Ed): Care of trauma patient Section 4.2nd edition, Mc Graw-Hill Book Company. - 1979:572-573.

- 10.- González H, Morales CI: Determinación de la utilidad de la -
administración profiláctica de Cimetidina en enfermos graves
y su correlación con los factores de riesgo. Tesis recepcio-
nal 1983.
- 11.- Menguy R: The Prophylaxis of Stress Ulceration. New Eng J. -
Med. 302 (8): 461-462,1980.
- 12.- Pingelton SK, Hadzima SZ: Enteral Alimentation and Gastroin-
testinal Bleeding in Mechanically Ventilated Patients. Crit-
Care Med 11 (1): 13-16,1983.
- 13.- Greene WL, Bollinger RA: Cimetidine for stress ulcer prophylaxis. Crit Care Med, 12 (7): 571-575,1984.
- 14.- Zinner MJ, Zuidema GD, Smith PL, Mignosa M: The prevention -
of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an -
intensive care unit. Surg Gynecol Obstet, 1981, 153: 214- -
220.
- 15.- Grossman MI: Peptic Ulcer new therapies, new disease. Ann -
Intern Med, 1981; 95:609.
- 16.- Buther ML, Gersh H: Antacids Vs Placebo in hospitalized gas-
tric ulcer patients a controlet therapeutic study. Am J Dis-
1973;20:803.
- 17.- Priebe HJ, Skillman JJ, Busanell L, Long PC, Silon W: Anti. -
acid Vs Cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleed-
ing. N Engl J Med, 1980;302:4260430.
- 18.- David AP, Lawrence FJ: Cimetidine for prevention and treatment
of gastroduodenal mucosal lesion in patients in an intensive
care unit. Ann Intern Med. 1985: 103-2: 173-177.

- 19.- Vincent P. Carpenter MS, John MF: Ranitidine and Cimetidine: A critical comparison. Hosp Formul, 1985;20:599.
- 20.- Segovia GH, Morales CI: Determinación de la utilidad de administración profiláctica de cimetidina en enfermos graves y su correlación con los factores de riesgo. Tesis recepcional, 1982.
- 21.- Jaime CP, Fredrick HO, Diane R et al: Does antiacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients? Crit Care Med, 1985;13:8:646.
- 22.- Clark CG: Advances in the treatment of peptic ulcer. The Practitioner, 1986:230-283.
- 23.- David G More, Faracs Raymond F, et al: Combination therapy with ranitidine and pirenzepine for control of intragastric pH in the critically ill. Critical Care Med, 1985;13:8:651.
- 24.- Rory Collins, Michael Lagman: Treatment with Histamine H₂ antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. The New Eng J Med, 1985; 313:11:660-666.
- 25.- Poles K MH, Spanier AH: Endoscopic evaluation of cimetidine-Vs mylanta in prophylaxis of stress ulceration (Abstract). Gastroenterology, 1982;88:59-68.
- 26.- Simonian SJ, Stratoudakis A, Lawrence M. Mungas J, Blackstone MO: Nonsurgical control of massive acute gastric mucosal hemorrhage with antacid neutralization of gastric content, 1976; 56:21-27.
- 27.- Mc Alhang MC Jr, Colmic L, Czaja AJ, Pruittba Jr: Antacid control of complications from acute gastrointestinal disease after burns. J Trauma, 1976;16:645-648.

- 28.- Mc Elwee HP, Sipinek RR, Lefine BA; Cimetidine affors protection equal to antacids in prevention of stress ulceration - following thermal injury. Surgery, 1979;86:620-626.
- 29.- Teres J, Bordas JM, Rimola A, Bruc, Rodes J: Cimetidine in - acute gastric mucosal bleeding: Results of a double-blind randomized trial. Dig Dis Sci, 1980;25:92-96.
- 30.- Fisher RS. Sucralfate: A review of drug tolerance and safety. J Clin Gastroenterol, 1981;3 (Suppl 5):181-187.
- 31.- Henka Van Essen, Mark Van Blankenstein, SJ Paul Wilson et al: Intragastric prostaglandin E₂ and the prevention of gastrointestinal hemorrhage in IUC patients. Critical Care Medicine, - 1985;13:11:957-960.
- 32.- Cheung LY: Treatment of established stress ulcer disease. World J Surg, 1981;5:235.
- 33.- Pinilla JC, Olenivk FH, Diane Reed RN et al: Does antacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients? Critical Care Medicine, 1985; 13:8:646.
- 34.- Basso N. Materia A, Forline & Jaffe BM: Surgery 1983;9:104-108.
- 35.- Clift S. Meiners D & Kaminski D1: Jurnal Surg Res, 1982;32; 382-89.
- 36.- Kauffman GI Jr, Reeve JJ & Grossman MI: Am J Physiol, 1980; 239:644-48.
- 37.- Pingelton SK: Gastrointestinal Hemorrhage. Med Clin North - Am, 1983; 67:6:1215-1231.

- 38.- Protell RL, Silverstein FE, Gilbert DA et al: Severe upper - Gastrointestinal Bleeding. Part I. Causes Pathogenesis and - Methods of Diagnosis. Clin in Gastroenterol, 1981;10:1:17-26.
- 39.- Méndez AR, Morales IC: Fisiología de la secreción gástrica- de ácido y etiopatogenia de las úlceras de stress y de la úlcera péptica como causas de sangrado agudo de tubo digestivo alto, Tesis recepcional 1985.
- 40.- Sun DCN; Etiology and pathology of peptic ulcer. In Bockus - HL (Ed); Gastroenterology. Vol. I, Section III, 3rd edition- Philadelphia, USA, WB. Saunders and Company, 1974:579.
- 41.- James H Lewis: Treatment of Gastric Ulcer, What is old and - what is new. Arch Inter Med, 1983; 143:264-273.
- 42.- García MP, Mart E, Villalobos JJ: Epidemiología de la úlcera peptica en el Instituto Nacional de la Nutrición. Rev invest Clin (Mex), 1981; 33:1063-168.
- 43.- Grossman MI: Peptic ulcer: A guide for the practicing physician. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1981.
- 44.- Gilles M, Skyring A: Gastric ulcer, duodenal ulcer and gastric- carcinoma: A case-control study of certain social and environ- mental factos. Med J Aust, 1968;2:1132-1136.
- 45.- Piper DW, Mc Intosh JH, Ariotti DE et al: Analgesic ingestion and Chronic peptic ulcer. Gastroenterology, 1981;80:427-432.
- 46.- Silvoso GR, Iverg KL, Bult JH et al: Incidence of gastric le- sion in patients with rheumatiodisease on chronic aspirin - therapy. Ann Intern Med, 1979;92:517-520.

- 47.- Porter LE: The gastrointestinal tract, in: Van Thiel DH (Moderator): Gastrointestinal and hepatic manifestations of Cronic alcoholism. Gastroenterology, 1981;81:596-599.
- 48.- Clark GG: Advances in the treatment of peptic ulcer. The Practitioner; 230: 283-87, 1986.
- 49.- Richardson CT: Gastric ulcer, in Sleisenger MH, Fortran JS (eds): Gastrointestinal disease, ed Philadelphia, WB Saunders Co, 1978, Chap 51.
- 50.- Rovelstad RA: The incompetent pyloric sphincter. Bile and mucosal ulcerations. Dig Dis Sci, 1976;21:165-172.
- 51.- Meyer JH: Altered gastric motility, in Grossman MI (Moderator): Peptic ulcer. New therapies, New diseases. Ann Intern-Med, 1981;95:615-616.
- 52.- Alberto Materia, Bernard MJ, Samuel RM et al: Prostaglandins in commercial milk preparations. Arch Surg, 1984;119,290-93.
- 53.- Andrew F Ippoliti: Evolution in the medical treatment of peptic ulcer disease. Drug Therapy, 1983;13:7: 97-112.
- 54.- Buther ML, Gersh H: Antacid VS Placebo in hospitalized gastric ulcer patients a controlled therapeutic study. Am J Dis, 1975;20:803.
- 55.- David Diak, Daniel Hollander. Neutralizing Capacity and Cost Effectiveness of Antiacids. Ann Inter Med, 1981;94:215.
- 56.- Hollander D, Harlan J: Antacids Vs Placebo in peptic ulcer therapy. A controlled double-blind investigation. JAMA 1973; 226:1181-1185.

- 57.- Peterson WL et al: Healing of duodenal ulcer with antacid regimen. N Engl J Med, 1977;29:341-345.
- 58.- Morrissey JF, Barreras RF: Antacid therapy. N Eng J Med, 1974; 290:550-554.
- 59.- Ingelfinger FJ: Anticholinergic therapy of gastrointestinal disorders. N Eng J Med, 1963;268:1454-1457.
- 60.- Black JW, Duncan WA, Durant CJ: Definition and antagonism of Histamine H₂ receptors. Nature 1972;236:385.
- 61.- Langam MJ, Hazard DA, Bell GC: cimetidine and Ranitidine in duodenal ulcer, Br Med J; 1980; 281:472.
- 62.- RC Heli F Molinari & MC Parodi: Cimetidine and citoprotection Scand J Gastroenterol, 1986;21 (Suppl 121); 37-39.
- 63.- Machell RJ, Ciclitira PJ, Farthing MJG et al: Cimetidine in the prevention of gastric ulcer relapse. Postgrad Med. 1979; 55:393-395.
- 64.- Jensen KB, Mollmann KM, Rahbek I et al: Prophylactic effect of cimetidine in gastric ulcer patients Scand J Gastroenterol, 1979;14:175-176.
- 65.- Allen J Sedman. Cimetidine-Drug Interactions: The Am J Med. 1984;76:109-114.
- 66.- Samloff IM: Pepsins peptic Activity and peptic inhibitors. J Clin Gastroenterol, 1981; 3 (Suppl 2): 91-94.
- 67.- Wetterhus S, Aubert E, Berg CE, et al: The effect of trimipramine (Surmontil) on symptoms and healing of peptic ulcer; a Double-blind study. Scand J Gastroenterol, 1977;12 (Suppl 43): 33-38.

- 68.- Richardson CT: New medical treatments, in Grossman MI (Moderator): Peptic ulcer: New therapies, New diseases. An Inter-Med, 1981; 95: 618-620.
- 69.- Kayssch L, Gyrc, Keller V, et al: Somatostatin and cimetidine in the peptic ulcer hemorrhage. A randomized controllet trial. Lancet, 1980; 12: 844.
- 70.- Allen A, Garner A: Mucous and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. Gut, 1980; 21: 249-262.
- 71.- Kauffman GI: Drug therapy for peptic ulcer: Drugs that act on the gastric mucosa. J Clin Gastroenterol, 1981; 3 (Suppl 2): 95-101
- 72.- Black RB, Rhodes J, Tavies GT, et al: A controlet clinical trial of cholestyramine in the treatment of gastric ulcer. Gastroenterology, 1971; 61; 821-825.
- 73.- A. Brassine: Treatment of gastroduodenal ulcer with prostaglandins, review of the literature. Med Et Hyg, 1984; 42: 3921-3925.
- 74.- SJ Konturek, W Pawlik: Physiology and pharmacology of prostaglandins. Dig Dis Sc, 1986; 31: (Suppl 2): 6 s-19 s.
- 75.- Robin I. Russell: Protective effects of the prostaglandins on the gastric mucosa. The Am J Med, 1986; 81: (Suppl 2A): 2-4.
- 76.- Dyberg J, Bang HO, Stroffersen E, Moncada S, Vane RI: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. Lancet, 1978; 2:117-119.

- 77.- R.Paul Robertson: Prostaglandinas, homeostasia de glucosa y diabetes sacarina, 1981; 4: 763-773. Clinicas Med Nort Am - Prostaglandinas en salud y enfermedad.
- 78.- Kurzok R, Lieb. Biochemical studies of human semen: II the action of semen on the human uterus. Proc Soc Exp Bio Med, - 1930; 28: 268-272.
- 79.- Von Euler US: A depressor substance in the vesicular gland - J Physiol, 1935; 88: 213-234.
- 80.- Goldblatt MW: Properties of human seminal plasma. J. Physiol 1935; 84: 208-218.
- 81.- Bergstrom S, Sjoval J: The isolation of prostaglandin E - from Sheep prostate gland. Acta Chem Scand, 1960; 14:1701 -- 1705.
- 82.- Ferreira SH, Moncada S, Vane JR: Indomethacin and aspirin -- abolish prostaglandin release from the spleen. Nature (New - Biol), 1971; 231: 237-239.
- 83.- Smith JB, Willis AL: Aspirin selectively inhibits prostaglan_din production in human platelets. Nature (New Biol); 1971; 231: 235-237.
- 84.- Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mecha - nism of action for aspirin-like drugs. Nature (New Biol), -- 1971; 231: 232-235.
- 85.- Ramwell PW, Shaw JE, Douglas WW, Poisner AA: Efflux of pros- taglandin from adrenal glands stimulated with acetylcholine- Nature, 1966; 210: 273-274.

- 86.- Piper PJ, Vane JR: The release of prostaglandins from lung- and other tissues. *Ann NY Acad Sci*, 1971; 180: 363-385.
- 87.- Ganstrom E, Diczfalusy V, Hamberg M, Hansson G, Malmsten C, Samuelsson B: Tromboxane A₂; Biosynthesis and effects on platelets. In prostaglandins and the cardiovascular system.- JA Oates (ed), New York, Raven Press, 1982: 15-58.
- 88.- Williams TJ: Interactions between prostaglandins, leukotrienes and other mediators of inflammation. *Br Med Bull*, 1983; 39:239-242.
- 89.- Taylor GW, Morris HR: Lipooxygenase pathways. *Br. Med Bull*, 1983; 39: 219-222.
- 90.- Bamble YS: Synthesis and catabolism of cyclooxygenase products. *Br Med Bull*, 1983; 39: 214-218.
- 91.- Dyeberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane RJ: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and Artherosclerosis, *Lancet*, 1978; 2: 117-19.
- 92.- Siesjo BAK, Nilsson B: Prostaglandins and the cerebral circulation. In prostaglandins and the cardiovascular system, - JA Oates (ed). New York, Raven Press, 1982: 367-280.
- 93.- Dyerberg J, Bang HO, Hjorne B: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr*, 1975 28: 958-966.
- 94.- Oliw E, Granstrom E, Anggard E: The PGs and essential fatty acid. In Prostaglandins and Related substances. C Pace -Asciak, E Granstrom (eds). New York, Elsevier Science Publishers, 1983: 1-44.

- 95.- Crawford MA: Background to essential fatty acid and their -
prostanoid derivatives. Br Med Bull. 1983; 39: 210-213.
- 96.- Vane JR; The role of the lungs in metabolism of vasoactive--
substances. In Teorell T, Dedrick RL and Condliffe PG (eds)-
Pharmacology and Pharmacokinetics. Plenum, New York; 1972: -
195-207.
- 97.- Bahle YS, Vane JR: Pharmacokinetic function of the pulmonary-
circulation. Physiol Rev, 1974; 54: 1007.
- 98.- Nakano J, Morsy NH: Betaoxidations of prostaglandins E₁ and-
E₂ in rat lung kidney homogenates. Clin Res, 1971; 19: 142.
- 99.- Nakano J, Anggard E, Samuelsson B: 15-hydroxy-prostanoate --
dehydrogenase. Prostaglandins as substrates and inhibitors -
Eur J Biochem, 1969; 11: 386.
- 100.- Land WEM, Samuelsson B: Phospholipid precurs of prostaglan -
dins. Biochim Biophys Acta. 1968; 164:426.
- 101.- Piper PJ, Vane JR: The realease of phopholipase A for pros -
tagandins from lung and other tissues. Ann NY Acad Sci. 1971;
180: 363.
- 102.- Bito LZ, Barvody RA, Reitz ME: Dependence of pulmonary pros-
tablandin metabolism on carrier-mediated processes. Am J Phy-
siol, 1977; 232: E 282.
- 103.- Bito LZ: Accumulation and apparent active transport of PGs -
by some rabbit tissue in vitro. J Physiol (lond), 1972; 221:
371.
- 104.- Hyman AL, Spannhake EW, Kodowtz PJ: Prostaglandins and the -
lun Ann Rev Resp Dis, 1978; 117; 117: 111-136.

- 105.- Aggard E, Samuelsson B: Biosynthesis of prostaglandins from arachidonic acid in guinea pig lung. *J. Biol. Chem*, 1965; 240: 2518.
- 106.- Murphy RC, Hammarstrom S, Samuelsson B: Leukotriene C: -- Slow-reacting substance from murine mastocytoma cells. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1979; 76: 4275.
- 107.- Hyman AL, Kadowitz PJ: Pulmonary vasodilator activity of prostacyclin (PGI_2) in the cat. *Circ Res*, 1979; 42: 404.
- 108.- Johnson RA, Smith DR, Kinner JH et al: The chemical structure of prostaglandin X (Prostacyclin). *Prostaglandins*, 1976; 12: 915.
- 109.- Dusting GJ, Moncada S, Mullane KM et al: Biotransformation of arachidonic acid in the circulation of the dog. *Br J Pharmacol*, 1978, 63: 359.
- 110.- Kadowitz PJ, Chapnick BM, Feigen LP et al: Pulmonary and systemic effects of a newly discovered prostaglandin, PGI_2 . - *J Appl Physiol*, 1978; 45: 408.
- 111.- Lipton HL, Paustian PW, Mellion BT et al: Cardiovascular actions of prostacyclin (PGI_2) in the cat. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1979; 241: 121.
- 112.- Dusting GJ, Moncada S, Vane JR: Prostacyclin (PGX) is the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid. *Prostaglandins*, 1977; 13:3.

- 113.- Hamberg M, Svenson Y, Samuelsson B: Tromboxanes: A new -- group of biologically active compounds derived from prosta glandin endoperoxides. Proc Nat Acad Sci USA, 1975;72:2994.
- 114 .- Dusting GJ, Moncada S, Vane JR: Prostaglandis, their inter mediates and precursor: Cardiovascular actions and regula tory roles in normal and abnormal circulatory system. - Proc Cardiovas Dis 1979; 21: 405.
- 115.- Kadowitz PJ, Spannhake EW, Greenberg S et al: Comparative - effects of arachidonic acid, bisenoic prostaglandis and an endoperoxide analog on the pulmonar vascular bed. Can J Phy siol Pharmacol, 1977; 55: 1369.
- 116.- Hyman Al, Chapnick BM, Kadowitz PJ et al: Unusual pulmonary vasodilator activity of 13, 14- Dehydroprostacyclin nethyl ester. Comparison with endoperoxides and other prostanoids. Proc Nat Acad Sci, USA, 1977; 12: 5711.
- 117.- Mathe AA, Hedquist P, Holmgren A et al: Brochial hyperacti vity to PGF₂ alfa and histamine in patients with asthma. Br Med J; 1973; 1: 1193.
- 118.- Wasseman MA: Bronchopulmonary effects of PGF₂ alfa and three of its metabolites in the dog. Prostaglandins, 1975; 9:959.
- 119.- Spannhake EW, Hyman Al, and Kadowitz PJ: Dissimilar in vivo effects of arachidonic acid on canine pulmonary vascular - bed and airways. Ad prost Thrombox Res, 1974; 7: (957), 23: 1439.
- 120.- Goetel EJ, Pickett WC: The human PMN leukocyte chemotatic-- activity of complex hydroxy-eicosatetraenoic acid (HETES).- J Immunol (inpress) 1981.

- 121.- Goetal EJ, Woods JM, Gorman RR: Stimulation of human eosinophil and neutrophil polymorfonuclear leukocyte chemotactic- and random migration by 12-L-hydroxyl- 5,8,10,14- eicosate- traenoic acid. J. Clin Invest, 1977; 59: 179.
- 122.- Goetzl EJ, Brash AR, Oates JA et al: Functional determinants of the monohydroxy eicosatetraenoic acid (HETES) which stimulate human neutrophil (N) and eosinophil (E) chemotaxis,- Fed Proc, 1979; 38: 4539A.
- 123.- Smith AP, Cuthbert MF: The response of normal and asthmatic subjects to PGE₂ and PGF₂ alfa by differen routes and their significance in asthma. In Samuelsson B and Paoletti R eds: Advances in prostaglandin and thromboxane. Research Vol. 1- New York, Raven Press, 1976: 449.
- 124.- Vaage J, Biertnaes I, Hauge A: The pulmonary vasoconstrictor response to hypoxia: Effects of inhibitors of prosta- glandin biosynthesis. Acta Physiol Scand, 1975; 95:95.
- 125.- Weir EK, Mc Murty IF, Tucker A et al: Prostaglandin synthe- sis inhibitors do not decrease hypoxic pulmonar vasocon- triction. J Appl Physiol, 1975; 229: 941.
- 126.- Rudolph AM: Effects of PG and synthetase inhibitors on fe- tal circulation. In Anderson A, beard R, Brudenell M and - Dunn P. eds: Pre-Term Labor-London Royal College of Obste- trics and Gynaecology, 1978:231.
- 127.- Higgs EA, Moncada S: Review. Prostacyclin - Physiology and- clinica uses. Br J Pharmacol; 14:7-11, 1983.
- 128.- Dusting GJ, Moncada S, Vane JR: Prostacyclin, its biosynthe- sis actions and clinical potential. In Protaglandins and - the cardiovascular system JA Oates (ed). New York, Raven - Press, 1982:59-106.

- 129.- Konturek SJ Robert A: Cytoprotection of canine gastric mucosa by prostacyclin: Possible mediation by increased mucosal-blood flow. *Digestion*, 1982; 25: 155-163.
- 130.- Gerberg JG, Nies AS, Friesinger GC, Gerkens JF, Branch RA, - Oates JA: The effects of PGI₂ on canine renal function and-hemodynamics. *Prostaglandins*, 1978; 16: 519-528.
- 131.- Wennmanlm A: Participation of prostaglandins in the regulation of peripheral-vascular resistance. In *Prostaglandins - and the cardiovascular system*. JA Oates (ed), New York, Raven Press, 1982: 303-331.
- 132.- Moncada S, Herman AG, Higg EA, Vane JR: Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res*, 1977; 323-324.
- 133.- Moncada S, Korburt R, Bunting S, Vane JR: Prostacyclin is a circulating hormone. *Nature*, 1978; 273;767-768.
- 134.- Davies SC, Machin SJ: Prostacyclin (PGI₂). *Int Care Med*, - 1983;9:49-52.
- 135.- Carlson LA, Ekelund LG, Oro L: Clinical, metabolic and cardiovascular effects of different prostaglandins in man. - *Acta Med Scand*, 1970;188:553-559.
- 136.- Harrison HE, Reece AH, Johnson M: Decreased vascular prostacyclin in experimental diabetes. *Life Sci*, 1978;23:351-356.
- 137.- Hirs PD, Hillis LD, Campbell WD, Firth BC, Willerson JT: Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary-circulation in patients with ischemic heart disease. *New Eng J Med*, 1981;304:685-691.

- 138.- Coceani F: Prostaglandins and the central nervous system. - Arch Intern Med, 1974; 133:119-129.
- 139.- Holmes SW, Horton EW; The identification of four prostaglandins in dog brain and their regional distribution in the central nervous system. J Physiol (London), 1968;195:731-741.
- 140.- Milton AS, Wedlandt S: A possible role for prostaglandin E_1 as a modulator for temperature regulation in the central nervous system of the cat. J Physiol (London), 1971; - 207:76-77.
- 141.- Caldwell BV, Behrman HR; Prostaglandinas en procesos reproductores. Clin Med Nort Am, 1981;4:929-940.
- 142.- Kirton KT, Got Knecht GD, Bergstrom KK, Wyngarden LS, Forbes AD: Prostaglandins and reproduction. J. Reprod Med, - 1972; 9:266-270.
- 143.- Downing I, Shepherd GL, Lewis PJ; Reduced prostacyclin production in pre-eclampsia, 1980; 2: 1374, Lancet.
- 144.- Anderson GG, Facog M, Steege JF: Clinical experience using-intraamniotic prostaglandin F_2 for midtrimester abortion - in 600 patients. Obstet Gynecol, 1975; 46: 591-595.
- 145.- Horton R, Zipser R, Fichman M: Prostaglandinas, función renal y regulación vascular. Clin Med Nort Am, 1981; 4:895-917.
- 146.- Weber P, Larsson E, Anggard E et al: Stimulation of renin release from rabbit renal cortex by arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides. Circ Res, 1976; 39: 868.
- 147.- Larsson C, Weber P and Anggard E: Arachidonic acid increases and indometacin decreases plasma renin activity in the rabbit. Eur J Pharm, 1974; 28: 391.

- 148.- Romero JC, Dunlap CL, Strong CG: The effect of indometacin- and other anti-inflammatory drugs on the renin-angiotensin system. *J. Clin Invest*, 1976; 58: 282-288.
- 149.- Frolich JC, Hollifield JW, Dornois JC, Frolich BL, Seyberth H, Michelakis AM, Oates JA: Suppression of plasma renin activity by indomedacin in man. *Cir Res*, 1976; 39: 447-452.
- 150.- Whorton A, Lazars J, Smigel M et al: Prostaglandin and renin release. In Stimulation of renin release from rabbit renal cortical slices by PGI₂. *Prostaglandins*, 1977, 4: 1095.
- 151.- Worton A, Lazar J Smigel M et al: Prostaglandin-mediated renin release from renal cortical slices. In Samuelsson B, Ramwell P, Paoletti R eds: *Advances in prostaglandin and thromboxane. Research*; 7, New York, Raven Press, 1980.
- 152.- Gerber JG, Nies AS, Friesinger GC, Gerkens JF, Branch RA, Oates JA: The effects of PGI₂ on canine renal function and hemodynamics. *Prostaglandins*, 1978; 16: 519-528.
- 153.- Gross JB, Bartther FC: Effects of prostaglandins E₁ and E₂ on renal handling of salt and water. *Am J Physiol*, 1973 225: 218-224.
- 154.- Fisher JW, Gross DM: Effects of prostaglandins on erythropoiesis. In *Prostaglandins in Haematology*. M Silver, BJ Smitt JJ Kocsis (eds) New York, Spectrum, Publications, 1977: 159 185.
- 155.- Kadowitz PJ, Hyman AI: Comparative effects of thromboxane B₂ on the canine and feline pulmonary vascular bed. *J Pharmacol Exp Ther*, 1980; 213: 309.

- 156.- Wasserman MA, Duchame DW, Griffin RI et al: Bronchopulmonary and cardiovascular effects of PGD_2 in the dog. Prostaglandins, 1977; 13: 255.
- 157.- Spannhake EW, Lemen RJ, Wegmann MJ et al: Effects of arachidonic acid and prostaglandins on lung function in intact dogs. J. Appl Physiol, 1978; 44: 397.
- 158.- Kadowitz PJ, George WJ, Joiner PD et al; Effects of prostaglandins E and F_2 alpha on adrenergic responses in the pulmonary circulation. In Bergstrom S ed Advances in the Bio- sciences. International Conference on Prostaglandins, Vienna, Pergamon, Press: 501,1972.
- 159.- Dahlen SE, Hedqvist P, Hammarstroms et al: Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. Nature, 1978, 288:484.
- 160.- Hedqvist P, Dahlen SE, Gustafsson L et al: Biological profile of leukotriene C_4 and D_4 Acta Physiol Scand, 1980; 110: 331.
- 161.- Miller TA,: Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: Current Knowledge and proposed mechanisms, editorial review. Am J Physiol 245 (Gastrointest Liver Physiol 8): 6601-6623, 1983.
- 162.- Gallavan RH Jr, Jacobson ED: Prostaglandins and the splanchnic circulation. Proc Soc Exp Biol Med, 1982; 170: 391- 397.
- 163.- Brassin A: Treatment of Gastroduodenal ulcer with prostaglandins. Review of the literature, 1984; 42: 3921-3925, Med ET HY6.

- 164.- Donald EW, Hylia K: Prostaglandinas: Efectos gastrointestinales y enfermedad ulcerosa péptica. Clin Med Nort Am; 1981 4:777-790.
- 165.- Stanislaw J Kintorek: Review Gastric Cytoprotection. Scan - J Gastroenterol, 1985; 20: 543-553.
- 166.- André Robert: Cytoprotection by Prostablandins. Gastroenterology, 1979, 77: 761-767.
- 167.- Allen A, Bell A, Mc Queen S. In Allen A, Garner A, Flemstrom G, Silen W, Turnberg LA eds. Mechanism of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Raven Press, New York, 1984: 195-201.
- 168.- Bickle M, Kauffman GL, Gastroenterology, 1981; 80: 770-775.
- 169.- Gordon L, Kauffman Jr: Mucosal damage to the stomach: How - wend and why?. Scand J Gastroenterol, 1984: 19 (Suppl 105): 19-26.
- 170.- Donald E Wilson: Cytoprotection Against Gastroduodenal Damage. Drug Therapy, 1983: 87-93.
- 171.- Flemstrom: Gastroduodenal mucosal secretion of bicarbonate- and mucus physiologic control and stimulation by prosta -- glandins. Am J Med, 1986; 81: (Sppl 2A): 18-21.
- 172.- Soll, Chen, Amirian, Toomey, Alvarez: Prostanoid inhibition of canine parietal cells. Am J Med, 1986, 81: (Suppl 2A): 5.
- 173.- José Naves, Stephen Sentan, Jorge González R: Citoprotec -- ción de la mucosa gastrointestinal por prostaglandinas. - Atención Médica, 1985: 29.

- 174.- Hawkey CJ, Rampton DS. Progress Article: Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: Are they important in its function, disease, treatment?. *Gastroenterology*, 1985; 89:1162-1188.
- 175.- André Robert: Cytoprotection by prostaglandins. *Scand J Gastroenterol*, 1981; 16: (Suppl 67): 223-227.
- 176.- Robin I Russell: Protective effects of the prostaglandins on the gastric mucosa. *Am J Med*, 1986; 81: (Suppl 2A): 2-4.
- 177.- Gerald P Morris: Prostaglandins and cellular restitution in the gastric mucosa. *Am J Med*, 1986, 81: (Suppl 2A): 23-28.
- 178.- Paul O'Brien, Christopher Shultz, Bren Gannon, Jag Browning: Protective effects of the synthetic prostaglandin Enprostil on the gastric microvasculature after ethanol injury in the rat. *Am J Med*, 1986, 81: (Suppl 2S): 12-17.
- 179.- N Sato, S Kawano, T Kamado, M Taketa: Hemodynamics of the gastric mucosa and gastric ulceration in rats and patients with gastric ulcer. *Dig Dis Sci*, 1986; 31:2: (Suppl), February 1986.
- 180.- Cohe M.M : A study of the gastrointestinal mucosal protective action of SC-2933 (misoprostol) in acetyl-salicylic acid (ASA)-challenged human volunteers. *G.D. Searle & No. 3-83-06 055*, 1983.
- 181.- DeJani EZ, Hunt JN: Evaluation of the potential cytoprotective effects of misoprostol against aspirin induced gastric bleeding in human. *G.D. Searle & Co., N01-83-06-005*, 1983.

- 182.- Leonard JR, Levy G, Niemczura R: Gastrointestinal blood loss during prolonged aspirin administration. N Eng J Med, 1973-289.
- 183.- Magnusson B, Solvell L and Arvidsson BA: Comparative study of gastrointestinal of ketoprofen and naproxen. Scand J Rheumatol, 1977, 6:62-64.
- 184.- Gilbert DA, Surawicz CM, Silverstein FE, Weinberg CR, Saunders DR, Feld AD, Sanford: Acute aspirin induced mucosal injury by 15-R-15 methy prostaglandin E2: An endoscopic study. Gastroenterology, 1984; 86: 339-345.
- 185.- Lanza Fl, Royer Gl, Nelson RS, Chen TI, Seckman CE and Rach MF: A comparative endoscopic evaluation of the damaging effect of no-steroidal anti-inflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. Am J Gastroenterology, 1981; 75: 17-21.
- 186.- Caruso I and Porro GB: Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. It Med J. 1980; 1: 75-78.
- 187.- Leonards JR, Levy G: Effect of pharmaceutical formulation on gastrointestinal bleeding from aspirin tablets. Arch Inter Med, 1972; 129: 457-450.
- 188.- Leonards JR, Levy G: Gastrointestinal blood loos from aspirin and sodium salicylate tablets in man. Clin Pharmacol Ther, 1973; 14:62-66.
- 189.- Max M Cohen: Use of prostaglandin to reduce gastroduodenal-injury with nosteroidal antiinflammatory drugs. Inter Med for the Spec, 1984; 5:5:75.

- 190.- Daniel Stiel, Katherine T Ellard, Leslie J Hills: Protective effect of enprostil against aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in man comparison with cimetidine and sucralfate. *Am J. Med*, 1986; 81: (Suppl 2A): 54-58.
- 191.- RI Herting, CH Nissen; Overview of misoprostol clinical experience *Dig Dis Sci*, 1986; 31:2 (Suppl): 47s-54s.
- 192.- Rozek LF, Karim A, Leese PT: Plasma concentration of acid metabolite of the anti-ulcer prostaglandin misoprostol (Cytotec) in healthy human following single and multiple doses 6th international conference on prostaglandins and related-compound. (Prostaglandins Gastroenterology focus on misoprostol). Satellite symposium. Florence, June, 4, 1986. -- (Abstracts).
- 193.- Akdmar K, Agrawal N, Ertan A: Inhibition of nocturnal gastric secretion in normal human volunteers by misoprostol. A-synthetic prostaglandin E₁ methyl ester analog. *Am J Gastroenterol*, 1982; 77: 902-904.
- 194.- Dajini EZ: Perspective on the gastric antisecretory effects of misoprostol in man. 6th international conference on prostaglandins and related compound. (Prostaglandins in Gastroenterology focus on misoprostol). Satellite symposium. Florence, June, 4, 1986. (Abstracts).
- 195.- Donald E Wilson et al: Effects of Misoprostol on gastric acid and mucus secretion in man. *Dig Dis Sci*, 1986; 31:2 (Suppl): 126s 129s.
- 196.- PW Collins et al: Misoprostol and its alpha chain unsaturated derivatives: Updating on chemistry. Prostaglandins in gastroenterology focus in misoprostol 6th international conference on prostaglandins and related compound. Satellite-

- te symposium. Florence, June 4, 1986. (Abstracts).
- 197.- RF Bauer: Misoprostol Pre-clinical pharmacology gastric antisecretory effects. Prostaglandins in gastroenterology focus in misoprostol 6th international conference on prostaglandins and related compound. Satellite symposium. Florence, June 4, 1986. (Abstracts).
- 198.- RF Bauer: Misoprostol review of animal cytoprotective studies Prostaglandins in gastroenterology focus in misoprostol 6th international conference on prostaglandins and related compound. Satellite symposium. Florence, June 4, 1986. (Abstracts.).
- 199.- T Godiwala et al: Is cytoprotection by misoprostol against-ethanol induced gastric mucosal injury in man mediated by somatostatin?. Prostaglandins in gastroenterology focus on misoprostol 6th international conference on prostaglandins and related compound. Satellite symposium. Florence, June 4 1986. (Abstracts).
- 200.- MA Koss and JI Isenberg: Prostaglandin E_1 (Misoprostol) stimulates human duodenal mucosal bicarbonate secretion. Gastroenterology, 1985; 88: 5 (part 2): 1580. (Abstracts of papers).
- 201.- EZ Dajani: Misoprostol review of human gastrointestinal cytoprotective studies. Prostaglandins in gastroenterology -- focus in misoprostol 6th international conference on prostaglandins and related compound. Satellite symposium. Florence, June 4, 1986 (Abstracts.).
- 202.- HJ Reimann, P Wendt, G Blueme, U Schmidt: Misoprostol prevents damage to the gastroduodenal mucosa by stabilising the mast cells. Prostaglandins in gastroenterology on miso-

prostol 6th international conference on prostaglandins and-related compound. Satellite symposium. Florence, June 4, - 1986. (Abstracts).

- 203.- Sontag SJ, Mazure PA, Pontes JF, Beker SC, Dajini EZ: Mi -soprostol in the treatment of duodenal ulcer: A multicenter double-blind placebo-controlled study. Dig Dis Sci, 30: --- (Suppl): 159s-163s, 1983.
- 204.- Brand DL, Roufad WM, Thompson ABR, Tapper EJ: Misoprostol, - a synthetic PGE₁ analog in the treatment of duodenal ulcer a multicenter double-blind study. Dig Dis Sci, 1983; 30: -- (Suppl): 147s-158s.
- 205.- Shield MJ: A Comparison between misoprostol and cimetidina - in the treatment of outpatients with benign gastric ulcer. In Prostaglandins in gastroenterology: Focus on misoprostol. International symposium. The Algarre, Portugal, (Abstracts) p. 24, 1984.
- 206.- B Simon, HC Rohner, K Haser, P Muller and HC Dammann: Miso - prostol and cimetidina in the short term treatment of duode - nal ulcer. A double-blind randomized multicenter study in - Germany. Gastroenterology, 1984; 86: 1253. (Abstracts of -- Papers).
- 207.- A multicenter international double-blind parallel group -- coparison of two dosage regimens of misoprostol and cimetid - ine in the treatment of duodenal ulcer in outpatients. G. D. Searle and Co., Ltd, Unpublished report No. E20-84-06-- 012. July 20, 1984.

- 208.- G Watkinson, NE Shoroff and FA Akbar: Efficacy and safety - of misoprostol in peptic ulcer disease. In Prostaglandins - in gastroenterology focus on misoprostol 6th international-conference on prostaglandins and related compound. Satellite symposium. Florence, June 4, 1986. (Abstracts).
- 209.- Nathan Horwitz: Misoprostol Vs Gastric lesions: Promising - data. Medical Tribune, July 23, pag. 23, 1986.
- 210.- Brand DL: Misoprostol in peptic ulcer disease: Three placebo controlled trials. In: Prostaglandins in gastroenterology: Focus on misoprostol. International symposium. The Algarve. Portugal (Abstracts), p. 22, 1984.
- 211.- Rachmilewitz D, Chapman JW and Nicholson PA: A multiplicative-international controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol with cimetidine in the treatment of gastric ulcer in outpatients. Dig Dis Sci, 1986; 31:2: (Suppl): -- 75s-80s.
- 212.- Peter Bright Asare et al: Efficacy of misoprostol (twice - daily dosage) in acute healing of duodenal ulcer. A multicenter double-blind controlled trial. Dig Dis Sci, 1986; - 31:2: (Suppl): 63s-67s.
- 213.- Shiu-Kumlam et al: Prostaglandin E₁ (Misoprostol) Overcomes the adverse effect of chronic cigarette smoking on duodenal ulcer healing. Dig Dis Sci, 1986; 31: 2: (Suppl): 68s-74s.
- 214.- James EM, Yuch Chang and Esam ZD: Effect of Misoprostol, an antiulcer prostaglandin, on serum gastrin in patients with duodenal ulcer. Dig Dis Sci, 1986; 31: 2 (Suppl): 120s-125s.

- 215.- Hertin RL, Clay GA: Overview of clinical safety with misoprostol. Dig Dis Sci. 1985; 30 (Suppl): 185s-193s.
- 216.- Goodwin JS and Clay GA: Effect of chronic ingestion of a prostglandin E₁ analogue, Misoprostol on immunologic function in healthy elderly subjects. In: Prostaglandins in gastroenterology focus on misoprostol 6th international conference on prostaglandins and related compound. Satellite --- Florence. June 4, 1986. (Abstracts).
- 217.- Fe Silversteins et al. Gastric protection by misoprostol -- against 1300 mg of aspirin. 1986; 31:2 (Suppl): 137s, Dig -- dis Sci.
- 218.- Cooke AR, Hunt JN: Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. Am J Dig Dis, -- 1970: 15: 95.
- 219.- Frank L. Lanza: A double-blind study of prophylactic effect of misoprostol on lesions of gastric and duodenal mucosa -- induced by oral administration of tolmetin in healthy subjects. Dig Dis Sci. 1986; 31:2 (suppl). 1315.