



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital Español de México

ESTUDIO DOBLE CIEGO DEL EFECTO PROFILACTICO DEL
MISOPROSTOL EN LESIONES DE LA MUCOSA GASTRICA,
INDUCIDAS POR LA ADMINISTRACION ORAL DEL ACIDO
ACETILSALICILICO (ASA).

TESIS DE POSTGRADO

que para obtener el título en la especialidad de
GASTROENTEROLOGIA
p r e s e n t a

DRA. ELSA MARIA VAZQUEZ FARIAS



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Indice.

Dedicatoria.

Título

I. Antecedentes Científicos

1. Historia de las Prostaglandinas. 1

2. Metabolismos del Acido Araquidónico. 3

3. Lugares de Inhibición de Síntesis de Prostaglandinas por
Agentes Farmacológicos. 4

4. Toxicología de los Medicamentos Inhibidores de la Síntesis
de Prostaglandinas. 7

5. Salicilatos. 9

II. Introducción. 12

1. Prevención de la Ruptura de la Barrera de la Mucosa Gástrica 13

2. Estimulación de la Secreción del Moco. 15

3. Estimulación de la Secreción Alcalina No Parietal 17

4. Mejoría del Flujo Sanguíneo de la Mucosa Gástrica. 18

5. Mantenimiento de Compuestos Sulhídricos de la Mucosa Gástrica . . . 19

6. Estimulación de la Formación de Fosfolípidos de Superficie Activa. . 19

7. Estimulación de la Síntesis de Macromoléculas. 20

8. Resolución de Pliegues Gástricos 20

9. Estimulación del AMPc. 21

10. Estabilización de Lisosomas Tisulares. 21

11. Estimulación de los procesos de Transporte Activo. 22

III. Material y Métodos. 23

IV. Resultados. 25

V. Discusión 31

VI. Conclusiones. 32

VII. Bibliografía. 34

HISTORIA DE LAS PROSTAGLANDINAS.

Pocas sustancias han provocado tanto interés actualmente como las prostaglandinas en los círculos biológicos.

Aunque su historia comenzó a principios de la década de los 30, el aislamiento, la caracterización y la síntesis de estos compuestos a comienzos de la década de los 60 fué lo que aumentó el interés en estas sustancias.

Las razones son fáciles de comprender. Las prostaglandinas están entre los principales autocoides que se han detectado en casi todos los tejidos y líquidos corporales; su producción aumenta en respuesta a estímulos notablemente diferentes; además de producirse en cantidades muy pequeñas su espectro sumamente amplio de efectos abarcan prácticamente todas las funciones biológicas.

Actualmente se reconoce que algunos de estos agentes terapéuticos de mayor uso, tales como los antiinflamatorios no esteroides como la aspirina, inhiben su síntesis.

En 1930 dos ginecólogos Norteamericanos Kurzrok y Lieb, fueron los primeros en observar como fibras de útero humano se relajaban o contraían al exponerse al semen humano. Algunos años después, Goldblatt en Inglaterra y Euler en Suecia, en forma independiente, observaron también contracción del músculo liso y actividad vasopresora al ser expuesto al líquido seminal y glándulas reproductoras accesorias.

Euler identificó el compuesto activo como un ácido lípido soluble al que denominó "PROSTAGLANDINA".

Pasaron 20 años antes de que las prostaglandinas se pudieran aislar y demostrar que eran una familia de compuestos con estructura propia. Las primeras prostaglandinas que se aislaron en forma cristalina fueron: la prostaglandina E_1 (PGE_1) y la prostaglandina F (PGF). La identificación de su estructura química la llevaron a cabo Bergstrom en 1962 y Samuelsson en 1968.

Pronto identificaron más prostaglandinas, que como las anteriores resultaron ser ácidos carboxílicos no saturados - de 20 carbonos con anillo ciclopentano.

En 1964 Bergstrom y col. y Von Dorp y col. en forma independiente sintetizaron la prostaglandina E_2 a partir del ácido araquidónico usando homogenizados de vesículas seminales de carnero.

Hasta hace poco se creía que las prostaglandinas PGE_2 y PGF eran las más importantes, sin embargo en años recientes se han descubierto y fabricado miles de análogos de éstos -- compuestos con la esperanza de encontrar algunos con mayor selectividad y valor terapéutico.

En 1973 Hamberg - Samuelsson y Nugteren - Hazehalf simultáneamente y por separado aislaron dos endoperoxidos cíclicos químicamente inestables: la prostaglandina G_2 (PGG_2) y la prostaglandina H_2 (PGH_2). Dos años más tarde Hamberg y col. identificaron la estructura química del tromboxano A_2 - (TxA) y su metabolito el tromboxano B_2 (TxB_2). En 1976 Moncada descubrió la prostaglandina I_2 o protacilina (PGI_2). Estos hallazgos junto con la identificación de las vías enzimáticas del ácido araquidónico (ciclooxigenasa, lipoxigenasa) permitieron comprender que las prostaglandinas clásicas constituyen tan sólo una fracción de los productos fisiológicamente activos. (40, 62).

Fue en 1976 que A Robert describió la actividad antisecretora de las prostaglandinas de la serie E, básicamente E_1 y E_2 sobre la secreción gástrica basal, la estimulada por alimentos, por histamina y por gastrina o pentagastrina. Este autor fue quien también acuñó el término de "CITOPROTECCION" para denominar la capacidad que tienen dichas sustancias de impedir el daño a la mucosa gástrica inducido por agentes agresores. (27, 45, 46, 48, 56).

METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDONICO.

Los mecanismos por virtud de los cuales las drogas anti-inflamatorias más utilizadas inhiben la síntesis de prostaglandinas no están completamente aclarados. Los posibles lugares de acción pueden deducirse del análisis de la vía biosintética que lleva a la formación de los metabolitos del ácido araquidónico.

El ácido araquidónico es liberado de los fosfolípidos de la membrana y en menor grado de los triglicéridos y ésteres de colesterol, ya que no puede convertirse en prostaglandina a menos que esté hidrolizado y libre. (fig.1, etapa 1.).

Una enzima que tiene gran importancia en algunas células para esta acción es la fosfolipasa A_2 que degrada la fosfatidilcolina, el fosfatidilinositol, la fosfatidilserina y la fosfatidilglutamina y libera ácido araquidónico. Además, datos recientes sugieren que una fosfolipasa C puede separar una porción inositol del fosfatidilinositol en las plaquetas y otros tejidos, proporcionando un diglicérido, a partir del cual puede liberarse ácido araquidónico por acción de una lipasa de diglicérido.

Luego el ácido araquidónico debe alcanzar los microsomas donde se encuentra la sintetasa de prostaglandina. Un complejo enzimático que tiene dos funciones: la primera (ciclooxigenasa; fig.1, etapa 2) que añade oxígeno molecular al ácido graso y lo cicliza formando endoperóxido cíclico PGG_2 y la segunda función enzimática (actividad de peroxidasa; fig. 1, etapa 3) que convierte la PGG_2 en PGH_2 con la producción de oxígeno inestable y tóxico (Ox; fig. 1). Diversos cofactores contribuyen a la actividad máxima de la sintetasa de prostaglandina, como son: Hem, glutatión reducido (GSH), triptófano, hidroquinona y adrenalina. Aunque varios de estos agentes tienen en común la propiedad de ser sustancias reductoras aromáticas (fenólicas), no está comprobado que su

acción de estimular la síntesis de prostaglandinas tenga lugar por su actividad reductora.

La acción de varias enzimas sobre la PGH_2 lleva a la formación de los metabolitos terminales de la vía de la ciclooxigenasa. Estas enzimas y sus metabolitos correspondientes son: Isomerasa (PGE, PGD), reductasa (PGF), sintetasa de tromboxano (TxA) y sintetasa de prostaciclina (PGI). (fig. I, etapas de 4-7).

La vía de la lipoxigenasa ha despertado recientemente gran interés. El ácido araquidónico es convertido en leucotrienos a través del metabolito intermedio HPETE. (fig. I, etapa 8-10). Los leucotrienos forman parte importante de la reacción inflamatoria y se admite que la substancia de reacción lenta de la anafilaxia (ERSA) es una mezcla de varios de éstos compuestos. (20, 40, 62) .

LUGARES DE INHIBICION DE SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS POR AGENTES FARMACOLOGICOS.

Los medicamentos que inhiben la cascada del ácido araquidónico pueden clasificarse en 4 grupos generales: 1).- Mediadores de la liberación del ácido araquidónico (ejemplos: Corticoesteroides y mepacrina) que inhiben la síntesis de los productos de las vías de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa; -- 2).- Inhibidores de la formación de PGH_2 con lo que disminuye la síntesis de todas las prostaglandinas clásicas, tromboxanos y prostaciclina (ejemplos: aspirina e indometacina); - 3).- Inhibidores preferentes (aunque no totalmente selectivos) de la lipoxigenasa (ejemplo: benoxaprofen); y 4).- Inhibidores que actúan más allá de PGH_2 y pueden inhibir selectivamente algunas prostaglandinas pero no otras, posiblemente -- por interacción con enzimas cofactores necesarios para estas fases distales de la síntesis de prostaglandinas. Por ejemplo hay información que sugiere que el imidazol inhibe preferentemente la síntesis de tromboxano; la bencidamida es par-

PRODUCTOS SINTETICOS Y POSIBLES LUGARES DE ACCION DE DROGAS ANTIINFLAMATORIAS EN LA CASCADA DEL ACIDO ARAQUIDONICO.

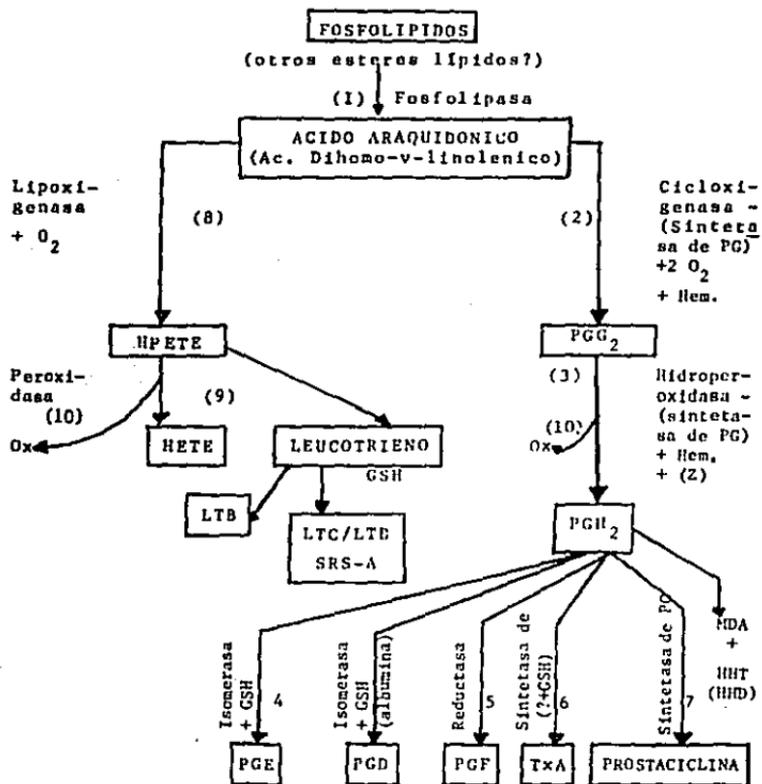


Fig. 1. Productos de la cascada del ácido araquidónico, y posibles lugares de inhibición de la síntesis. Para simplificar se omite un tercer posible sustrato (ácido eicosapentanoico). También se omite la posibilidad de síntesis no enzimática de PGE, PGF y PGD a partir de los endoperoxidos PGG y PGH. Entre otros posibles lugares de interacción de reacciones de oxidoreducción con PGs o PGSI se incluyen la posible co-oxidación e inactivación de la sintetasa de PG por (Ox); la dependencia de ambas, la peroxidasa (etapa #II) y las etapas de síntesis por diverasa PG y LT, del glutatión reducido; la necesidad de hierro en la reacción de Haber-Weiss y por la actividad de sintetasa de PG; y la estimulación de algunos productos de ciclooxigenasa y liposigenasa por (Ox) y su inhibición por recogedores de restos de (Ox).

CLAVE:

PG=	Prostaglandina.
Ox=	Radicales inestables de oxígeno.
Z=	Cofactores aromáticos que -- pueden "activar" una enzima y también protegerla de la -- destrucción oxidativa (por -- Peroxidasas).
HPETE:	ácido hidroperoxicicosatetraenoico (ácido hidroperoxir \bar{a} quidónico).
HETE:	ácido hidroxieicosatetraenoico (ac. hidroxir \bar{a} quidónico).
Tx=	Tromboxano.
GSH=	Glutatión reducido.
MDA=	Malonaldehído.
SOD=	Dismutasa de superóxido.
O $_2$ =	anión superóxido.
OH=	radical hidróxilo.
1 O $_2$ =	oxígeno
LT=	Leucotrieno.

cialmente selectiva ya que inhibe la formación de TxA, PGF, PGD, pero aumenta la liberación de PGE; el ácido 5 hidroperoxiaraquidónico inhibe de manera preferente la formación de prostaciclina; el ión cobre y la fenilbutasona disminuyen -- los niveles de PGE pero no los de PGF en algunos estudios, y se ha señalado que las sales de oro hacen lo contrario. Además la ciclooxigenasa y en mayor grado la lipoxigenasa, son inhibidas por BW-75C y por el ácido eicosatetraico (TIA). Se considera que la mayor parte de medicamentos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas utilizadas a menudo como la aspirina e indometacina pertenecen al grupo 2, sin embargo datos recientes sugieren que también pueden inhibir etapas distales de la vía de la lipoxigenasa. Y algunas pueden inhibir también la síntesis de prostaglandinas como lo hacen los medicamentos del grupo 1. Actualmente se considera que casi todos o quizá todos los medicamentos inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas del grupo 2, inhiben la síntesis de prostaglandina sin afectar a la peroxidasa.

La mayor parte de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (PGSI) se fijan a proteínas y la porción libre es la biológicamente activa. (62).

TOXICOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS (PGSI).

La mayor parte de los PGSI comparten acciones terapéuticas como agentes antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Es interesante que el acetaminofeno, carente de la primera de las tres acciones, inhibe selectivamente la síntesis de prostaglandinas en el cerebro, pero no lo hace en grado apreciable en otros tejidos. (20, 62).

En general, los PGSI también comparten un espectro amplio y común de toxicidad clínica, muchos de los cuales se suponen, aunque no estén comprobados, que pueden atribuirse a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas.(9,II,13)

Estos efectos secundarios incluyen: la inhibición de la agregación plaquetaria con prolongación del tiempo de sangrado, irritación ulceración gastrointestinal, toxicidad sobre el sistema nervioso central con vértigo, cefalea, acufenos y menos frecuentemente sordera, sudoración, nerviosidad, convulsiones y confusión. Síndromes alérgicos asociados con broncoespasmo, rinitis, poliposis nasal, rubor y urticaria con empeoramiento de la diátesis asmática. Disminución de la función renal y edema. Parto prolongado. Además los PGSI crucian la barrera placentaria (y pueden tener semidesintegración prolongada en el neonato); también son posibles la hemorragia del recién nacido, o el cierre intrauterino del conducto arterioso, con la consecuente persistencia de la hipertensión pulmonar. (62).

También se ha descrito hepatotoxicidad reversible, especialmente en pacientes con artritis reumatoide juvenil o lupus eritematoso, hipoglucemia probablemente relacionada con el aumento de la secreción de insulina o ambliopía tóxica -- que altera la discriminación de los colores y disminuye la agudeza visual, supresión de la médula ósea.

La causa de las úceras gastrointestinales pueden representar una pérdida combinada de la capacidad citoprotectora de las prostaglandinas, de su incapacidad para inhibir la síntesis de ácido gástrico y mantener el riego sanguíneo de los órganos. Se ha sugerido que algunos de estos efectos -- pueden invertirse por administración simultánea de análogos de prostaglandinas. La hemorragia gastrointestinal puede -- aumentar por inhibición del tromboxano, que asegura la agregación plaquetaria y quizá el acetilar a la colágena la hace menos capaz de estimular la agregación plaquetaria. (62)

La disminución de la intensidad de filtración glomerular probablemente represente la pérdida de las prostaglandinas vasodilatadoras en el riñón, donde desempeñan un papel -

importante conservando el riego sanguíneo cortical. El edema a menudo se observa con la indometacina y ocasionalmente con otros PGSI como reflejo de dos hechos; la disminución de la filtración glomerular por la disminución de las prostaglandinas en los túbulos renales y posiblemente interacción con los receptores mineralocorticoides. Estos efectos sobre la función renal suelen ser reversibles, y particularmente manifiestos en pacientes con enfermedad renal subyacente o anomalías del riego sanguíneo, como en los pacientes con insuficiencia cardíaca, ascitis o lupus eritematoso. Sin embargo algunos casos pueden evolucionar hasta la insuficiencia renal (a veces irreversible), el mecanismo puede ser una reacción de hipersensibilidad en el parénquima renal (nefritis intersticial).

La rinorrea, la poliposis nasal y la urticaria observadas en algunos asmáticos pueden representar una reacción de hipersensibilidad con liberación directa de histamina por los salicilatos. Mientras que el broncoespasmo puede teóricamente depender de la pérdida de prostaglandinas broncodilatadoras. En forma alternativa al inhibirse la síntesis de prostaglandinas, los PGSI pueden desviar el sustrato hacia la vía de la lipoxigenasa, lo cual aumentaría la síntesis de leucotrieno bloqueando la conversión de HPETE en HETE (fig. 1, etapa 9). Usualmente los salicilatos acetilados no desencadenan este complejo sintomático debido a que inhiben preferentemente la síntesis de las prostaglandinas broncoconstrictoras.

SALICILATOS.

Los salicilatos pertenecen al segundo grupo clásico de los PGSI. El medicamento más estudiado es el ácido acetilsalicílico, que inhibe en forma irreversible la síntesis de -

prostaglandinas, acetilando un grupo serina amino terminal. También acetila otras proteínas, como la albúmina. El medicamento acetilado es hidrolizado en su totalidad por esterases plasmáticas, intestinales y hepáticas en plazo de una hora. Un 75 a 90% del anión salicílico se une a las proteínas cuando está en concentraciones bajas; pero la capacidad de fijarse es cada vez menor con niveles \geq 20 a 30 mg/dl.

Una vez logrados valores terapéuticos, pequeños aumentos de dosis causarían aumentos desproporcionados de salicilatos totales en el suero y en particular de salicilatos libres, ya que con concentraciones más altas, las vías metabólicas y la capacidad de fijación sérica están saturadas y queda más medicamento libre.

El IC_{50} para el ácido acetilsalicílico es de 140 μ M en la sinovia normal, de 60 μ M en microsomas de la piel y sólo de 1-2 μ M en plaquetas y células epiteliales. (62).

El ácido acetilsalicílico es mucho más potente en las plaquetas que en otros tejidos. Una cantidad tan pequeña como 20 mg por día inhibe completamente la síntesis de tromboxano y de prostaglandinas (PG), alterando la agregación plaquetaria. Como las plaquetas no pueden formar nueva síntesis de prostaglandinas, los efectos antiagregantes de la aspirina duran mucho tiempo (2-12 días). Pueden necesitarse dosis más elevadas de salicilatos para inhibir la síntesis de prostaciclina, que para inhibir la del tromboxano y prostaglandinas. En las plaquetas una sola dosis de 150-330 mg de aspirina logran inhibir casi el 100% de la síntesis de prostaglandinas y tromboxano.

Dosis similares (2.6-30 gr/día) logran concentraciones séricas de salicilato de 15-30 mg/dl que inhiben la síntesis total de PGE (en 45-90%) al tercer día de tratamiento. (20,62)

La ingestión de salicilatos puede provocar molestias epigástricas, náuseas y vómito. También pueden provocar ulceración gástrica y/o intestinal. La exacerbación de los sín-

tomas de Glicera gástrica (pirosis, dispepsia), hemorragia gastrointestinal y gastritis erosiva se ha observado en pacientes que reciben dosis elevadas. La hemorragia gástrica inducida por salicilatos es indolora y produce a menudo pérdida de sangre por las heces y ocasionalmente anemia. (11, 13, 20, 32, 34, 62). La ingestión de 4-5 gr de aspirina por 26 días produce concentraciones plasmáticas de salicilatos dentro de los límites habituales para la terapia antiinflamatoria (120-350 mcg/ml) y produce una pérdida de sangre de unos 3 a 8 ml por día. (32, 34). El examen gastroscópico en los sujetos -- tratados con salicilatos muestran lesiones ulcerosas y hemorrágicas; en muchos casos se observan lesiones hemorrágicas múltiples con áreas bien definidas de necrosis focal. (19)

Los mecanismos por los cuales los salicilatos lesionan a la célula de la mucosa gástrica son complejos. Se producen efectos deletéreos por acciones locales que causan lesión de los capilares de la submucosa con posterior necrosis y hemorragia. (15) La lesión gástrica por éstos agentes pueden producirse por lo menos por dos mecanismos diferentes. Mientras la irritación local por el medicamento en el estómago permite la retrodifusión del ácido hacia la mucosa e induce una lesión hística, la administración parenteral de estos antiinflamatorios también pueden causar daño a la mucosa gástrica y hemorragia. (18, 21, 33, 41) Esto parece estar en relación con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas gástricas. Los prostaglandinas sintetizadas predominantemente por la mucosa gástrica son la PGI_2 y PGE_2 . Estos eicosanoides inhiben la secreción del ácido y promueven la secreción de moco protector en el estómago. Estas prostaglandinas y sus análogos pueden prevenir la lesión de la mucosa, incluyendo la inducida por antiinflamatorios administrados por vía parenteral. (13, 23, 25, 47). Por ende la inhibición de la síntesis de prostaglandinas endógenas pueden hacer que el estómago sea más susceptible a una lesión. También puede haber una mayor tendencia a la hemorragia, secundaria a una alteración de la agregación plaquetaria. (44, 46)

INTRODUCCION.

La lesión gástrica es el efecto indeseable de la mayoría de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Usados a dosis recomendadas para el manejo de artritis reumatoide y osteoartritis, han provocado sangrado gástrico documentado -- por exámen endoscópico de la mucosa gástrica y pérdida de san gre por heces.

La ingestión de ASA produce erosiones gástricas y pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal. La pérdida de - sangre depende de la dosis y la forma de dosificación de la - aspirina entre otras cosas. El estudio clínico de estos efec tos típicamente involucran un examen gastroscópico o cuantifi cación de sangre en heces en un límite de tiempo, usualmente no menor de 5-6 días de una dosis de 3 gr/día.

La administración de prostaglandinas tipo E naturales o análogos sintéticos, previenen la formación de lesiones gastro intestinales inducidas por: ligadura pilórica y una variedad de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluyen do el ácido acetilsalicílico (ASA) e indometacina.

Misoprostol es un análogo sintético de prostaglandina E₁. Ha probado ser efectivo en el tratamiento de la úlcera duodenal en el hombre y reduce el microsangrado intestinal inducido por ASA.

Las lesiones gastrointestinales inducidas en ratas por - stressa, ligadura pilórica e indometacina, son prevenidas por este medicamento.

El propósito de este estudio fué determinar si los sínto mas gastrointestinales y las lesiones a la mucosa gástrica, - inducidas por la administración oral de ASA, son prevenidos - por la administración simultánea de misoprostol confirándole citoprotección.

Los mecanismos de citoprotección gástrica no han sido -- bien definidos, debido a la incapacidad para aclarar el o los mecanismos específicos. Los compuestos que dañan a la mucosa

gástrica, contra los cuales protegen las prostaglandinas, no parecen tener relación química entre ellos (sales biliares, alcohol, ácidos y bases fuertes, compuestos antiinflamatorios no esteroideos, así como inductores de lesión térmica). (1, 8, 10, 11, 14, 31, 32, 34, 47, 56)

La lesión gástrica producida por estos agentes es muy variable en intensidad y localización; generalmente consiste en necrosis del epitelio mucoso en la porción de secreción de ácido del estómago y ocasionalmente en el antro. (42, 46)

La administración oral o tópica de prostaglandinas ha demostrado ser de tres a cinco veces más efectiva comparada con la administración parenteral. (9, 47)

Cualquiera que sea el modo de acción de las prostaglandinas, se ha visto que protegen del agente agresor desde un minuto después de su administración oral (40, 47, 49, 51, 52, 53, 57, 60). En seguida resumiré la mayor parte de las teorías que hacen evidente y explican el mecanismo de citoprotección.

PREVENCIÓN DE LA ROTURA DE LA BARRERA DE LA MUCOSA GÁSTRICA.

La naturaleza de la barrera y su existencia fué postulada, entendida y definida anatómicamente por TEOREL en 1933 -- (40). Además en una serie de estudios realizados por DEVENPORT ha demostrado que existe una barrera fisiológica dinámica en la que intervienen varios factores.

Su función fundamental es proteger a la mucosa gástrica de la autodigestión inducida por el ácido clorhídrico (10,12)

Una de las propiedades de la barrera gástrica es prevenir que el ión H^+ difunda hacia la mucosa que lo ha secretado y además prevenga la difusión de Na^+ hacia la luz gástrica. Si la barrera es rota, como ocurre con una variedad de agentes -- como el ASA aplicado tópicamente en el epitelio gástrico, se provocan cambios en la permeabilidad de la mucosa con la con-

secuente retrodifusión de iones hidrógeno a la mucosa y sodio y potasio hacia la luz gástrica. Estos cambios en la permeabilidad provocan una disminución de la diferencia de potencial transmucosa gástrica, ocasionando ruptura del epitelio capilar, hemorragia intersticial y la formación de francas lesiones que sangran hacia la luz gástrica. (11, 12)

Las prostaglandinas pueden prevenir la ruptura de la barrera como lo han mostrado los estudios experimentales en animales reportados por autores como MILLER y Col. (55), ROBERT (45), COHEN y BOLTAN (3), etc.

COHEN Y POLLET en 1976, trabajaron en voluntarios sanos humanos y observaron que la caída de la diferencia de potencial transmucosa gástrica inducido por aspirina e indometacina tópica, podía ser prevenida por la administración concomitante de prostaglandina E₂. (40)

MULLER y Col. observaron similares efectos de la 15, 16 dimetil PGE₂ en la prevención de la caída de la diferencia de potencial inducido por aspirina y taurocolato en humanos (40)

DEVENPORT, también observó que la difusión retrógrada de ácido libera histamina de los depósitos mucosos hacia el contenido gástrico, sugiriendo que el incremento de la histamina puede jugar un papel importante en la mediación del daño tinnular, aumentando la secreción ácida y favoreciendo las alteraciones sobre la permeabilidad y flujo sanguíneo de la microcirculación. (12)

En la mayoría de los estudios citados previamente, la prevención del daño de la barrera por prostaglandinas, fué más efectivo cuando éstas se administraron al mismo tiempo que el agente agresor.

El mecanismo que mantiene la resistencia a la ruptura de la barrera no se conoce. Se ha propuesto que en las uniones ocludentes (tight junctions) de las células epiteliales pueden lesionarse y favorecer los cambios de permeabilidad observados durante la ruptura de la barrera. Esta hipótesis se ha

demostrado en el daño asociado a aspirina pero no parece ser universal para otros agentes. (15, 55)

Estimulación de la Secreción de Moco.

La única estructura física que se interpone entre el ácido del estómago y las células del epitelio de la mucosa, es el moco gelatinoso que se adhiere tenazmente a su superficie; por lo expuesto, el moco ha atraído desde hace mucho tiempo - la atención como un mecanismo posible de protección de la mucosa contra la lesión inducida por el ácido.

Como mecanismos posibles por los cuales la capa de moco protege de la autodigestión al epitelio, es tal su acción lubricante que evita lesión mecánica, su actividad antipéptica y su capacidad neutralizante de ácido.

Sin embargo en años recientes se ha orientado la atención a la hipótesis de que el moco permite que el ión bicarbonato secretado por el epitelio, neutralice el ión hidrógeno - que se difunde a través del gel antes de que esté al alcance de la mucosa.

Como mecanismos separados, el moco y la secreción de ión bicarbonato posiblemente tengan utilidad limitada para proteger a la mucosa gástrica, de la acción lesiva del ácido y la pepsina. Sin embargo los dos mecanismos juntos podrían explicar en parte la protección atribuida a la barrera mucosa.

WILLIAMS y TURNER en 1980, observaron que el moco gástrico puede representar cuando menos una mínima barrera a la difusión retrógrada de iones hidrógeno, porque el coeficiente de difusión de dichos iones por una capa conocida de moco en el estómago del cerdo, fué 25% de otra de espesor equivalente. (40)

En 1981 los experimentos de PCEIFFER sugirieron que la - difusión de ión hidrógeno por el moco se retrasa y que tal - asociación depende de la concentración de glucoproteínas de -

dicha substancia.

La macromolécula de glucoproteína intacta es un elemento que rige la viscosidad y propiedades gelificantes. Dichas macromoléculas se trasladan e interactúan mutuamente para formar la matriz, que cuando más gruesa es, mayor es el grado de interpenetración molecular y mayor es la fuerza de las interacciones moleculares.

Las cadenas laterales de los carbohidratos de las subunidades glucoproteicas son hidrófilas, razón por la cual el agua es atraída ávidamente a la matriz. Sobre tal base el moco es 95% agua y gran parte de esta substancia esta atrapada dentro del intersticio de la matriz del gel.

La característica estructural mencionada del moco, puede explicar el retraso en la difusión de iones hidrógeno a través del mismo.

Las interacciones entre iones y grupos terminales cargados, dentro de la red de glucoproteínas, también pueden disminuir el movimiento de iones.

Por otro lado la trama tridimensional del moco, también puede proteger la mucosa gástrica, al constituir una criba para macromoléculas como la pepsina.

En vivo, el espesor del gel influye en la eficacia del moco como barrera contra la difusión de hidrógeno y la acción de pepsina; cuanto más gruesa sea la capa intacta dentro de la matriz de gel, habrá mayor resistencia al flujo de hidrogeniones provenientes de la luz del estómago.

Las prostaglandinas entre otros efectos estimulan la formación de moco gástrico.

LA MONT en 1983 (29) y BICKEL y Col. en 1981 (2), así como ROBERT y otros han demostrado que la administración de prostaglandinas favorece la formación de moco, mantiene estable el gradiente de difusión del ión hidrógeno y lo neutraliza en la interfase moco-célula.

Estimulación de la Secreción Alcalina no Parietal.

La secreción gástrica de bicarbonato puede ser separada en parietal y no parietal. El beneficio potencial de la secreción no parietal en la protección del epitelio gástrico, ha sido recientemente reconocido.

Experimentos recientes sugieren que esta secreción alcalina no parietal, puede jugar un papel importante mediando - las propiedades citoprotectoras de las prostaglandinas. (16, 17).

Por otro lado la administración de agentes agresores, - como el alcohol, sales biliares y algunos antiinflamatorios no esteroides se ha visto que disminuyen la secreción de bicarbonato, tanto en vivo como en vitro en experimentos con - animales. (43)

En el humano se ha observado que la aspirina y el tauro colato inhiben también la secreción de bicarbonato en el estómago y se ha encontrado que este efecto es prevenido por - la acción citoprotectora de las prostaglandinas. (16, 40)

SHEA/DONOHUE y Col. compararon el efecto de algunas --- prostaglandinas sobre la producción de bicarbonato. Observaron que la administración intravenosa de 15(S), 15-metil --- PGE₂, aumenta marcadamente la producción de bicarbonato. La 15(S), 15-metil PGF₂, lo aumenta moderadamente y la prostaciclina así como un análogo de la PGE₁ no tienen efecto sobre la producción de esta substancia.

MOODY y COL. han postulado que un trasudado rico en sodio puede ser importante amortiguador que favorece el barrido de H⁺ lejos de la superficie del epitelio gástrico evitando de este modo que ocurra daño. (40)

Seguramente en la secreción tanto de bicarbonato no parietal como el trasudado de sodio, son necesarios para optimizar sus resultados; que exista un flujo sanguíneo favorable, así como una cubierta de moco adecuada en la que pueda

llevarse a cabo la neutralización de los hidrogeniones retrodifundidos hacia el epitelio gástrico. En experimentos tanto en animales como en humanos se ha visto que las prostaglandinas intervienen a favor de dichos elementos proporcionando citoprotección. (16, 17, 40)

Mejoría del Flujo Sanguíneo de la Mucosa Gástrica.

Muchas prostaglandinas poseen potentes propiedades vasoactivas, mejorando el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, por consiguiente, éstos agentes juegan un papel muy importante en la citoprotección. Estos efectos vasoactivos son especialmente evidentes durante la administración parenteral y frecuentemente ocurre inmediatamente después de la inyección.

Mejorando la perfusión de la mucosa se logra: 1).- El mantenimiento de una adecuada disponibilidad de oxígeno que permite asegurar una fuente de energía eficiente para el metabolismo aeróbico intracelular y 2).- La promoción de una más rápida eliminación y neutralización de hidrogeniones retrodifundidos, que tienen acceso a la lámina propia. (40)

CHEUNG midió el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica usando microesferas radioactivas y observó que la 16, 16-dimetil PGE₂ lo aumentó notablemente. Evidencias semejantes se ha obtenido con PGL₂, SC-29333 (análogo de PGE₁), PGE₁, PGE₂ y ácido araquidónico. (40) Por lo tanto las prostaglandinas de las series E, A e I son vasodilatadoras de la mucosa gástrica y capaces de incrementar el flujo sanguíneo mucoso incluso cuando se administraron exógenamente.

La indometacina disminuye el flujo sanguíneo y produce un marcado número de lesiones. La administración concomitante de PGE₂ revierte estos efectos. (26)

Estas observaciones sostienen que mediante este mecanismo es posible la citoprotección.

Mantenimiento de Compuestos Sulfhidrilo de la Mucosa Gástrica.

SZABO y Col. han demostrado que el daño a la mucosa gástrica inducido por el alcohol en estómago de ratas se asocia a una marcada disminución de sulfhidrilo no proteínicos. Cuando administraron prostaglandina F_2 (PGF_2) los niveles aumentaron. Por lo que concluyeron que los sulfhidrilo no proteínicos pueden jugar un papel importante en el mantenimiento de la integridad de la mucosa y que las prostaglandinas tienen un papel importante. (40)

Estimulación de la Formación de Fosfolípidos de Superficie - Activa.

Los surfactantes, fosfolípidos anfotéricos secretados por las células alveolares del pulmón, se sabe que juegan un papel importante en la fisiología pulmonar, por que tienen la capacidad de reducir la tensión superficial en la interfase aire-líquido en el pulmón.

Ahora se ha reportado que el surfactante tiene la capacidad de incrementar la hidrofobicidad del interior de otras membranas, como la mucosa gástrica (particularmente la porción oxíntica) y a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. LICHTENBERGER y Col. en 1983, investigaron el posible papel extrínseco de los fosfolípidos de superficie activa en la prevención del daño a la mucosa. Usando un modelo experimental en ratas, encontraron que el daño producido por la in fusión previa de surfactante en concentraciones semejantes a la pulmonar; el daño fue evaluado en términos de necrosis y sangrado gástrico. (40)

En otros estudios se utilizó indometacina a dosis ulcerogénicas; la indometacina fue notablemente agresiva e indujo sangrado en los animales que no recibieron surfactante previamente. En otro estudio la concentración de surfactante

fué medida en la mucosa gástrica de las ratas control y en las tratadas con una dosis citoprotectora de 16, 16-dimetil PGE₂, encontrando que en las ratas tratadas con prostaglandinas, la concentración del surfactante fué de 2 a 6 veces mayor que en las ratas controles.

Tomando ésto en cuenta se ha sugerido que las prostaglandinas sintetizan el fosfolípido de superficie activa y no requieren de fosfolípidos extrínsecos, por lo que la inducción de citoprotección pueda estar mediada por este incremento en la concentración de fosfolípidos.

Estimulación de la Síntesis de Macromoléculas.

Se ha reportado que las prostaglandinas pueden estimular la síntesis de macromoléculas (DNA, RNA y proteínas). Existen pocas evidencias de que lo puedan hacer en el tejido gastrointestinal, por lo tanto la relación entre la síntesis de estas macromoléculas y citoprotección es desconocida. (28)

Disolución de Pliegues de la Mucosa Gástrica.

Estudios previos en la mucosa gástrica de rata, han mostrado lesiones lineales a lo largo de las crestas de los pliegues gástricos en la porción ácido secretora del estómago, inducidas por agentes como el alcohol absoluto o el ácido clorhídrico al 0.06M (47)

MERSEREAU y HINCHY demostraron que la medición focal del diferencial potencial mucoso es significativamente menor en las crestas de los pliegues que en las bases de los mismos. Estos hallazgos sugieren la vulnerabilidad de esta área, para la formación de lesiones.

Estos mismos autores, evaluaron el efecto del ácido clorhídrico en la mucosa gástrica de ratas. Bajo observación

directa evaluaron la formación de pliegues y ulceraciones. - Las ratas tratadas previamente con PGE_2 a diferencia de las tratadas con placebo, formaron menor cantidad de pliegues y las úlceras virtualmente no se observaron, concluyendo que - éste puede ser uno de los mecanismos de citoprotección. (40, 36)

Otros autores como LANCASTER y Col. han hecho también - estudios semejantes, y ellos concluyen que la disolución de los pliegues mucosos no son un factor que media la citoprotección inducida por prostaglandinas. (30)

Estimulación del AMPc.

Algunos autores han reportado un aumento del AMPc en la mucosa gástrica en respuesta a la administración de prostaglandinas, coincidiendo con efectos benéficos.

Estudios recientes en estómago humano han mostrado que agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhiben la actividad de la adenil ciclasa. Cuando simultáneamente se administra PGE_2 , PGI_2 15(S), 15-metil PGE_2 , 16.16-dimetil PGE_2 ; el sistema enzimático del AMPc se estimula marcadamente. Estos resultados sostienen la hipótesis de que las prostaglandinas pueden mediante la estimulación directa del AMPc conferir ci toprotección. (21,40)

Estabilización de lisosomas tisulares.

Estudios experimentales han demostrado que la estabilidad de la membrana de los lisosomas de las células de la mucosa gástrica, se ve alterada por la administración de sustancias ulcerogénicas: aspirina y alcohol (21), bilis (56), serotonina (40). En este último estudio la administración - de PGE previno la formación de úlceras y estabilizó la membrana lisosomal, adjudicándole un efecto citoprotector a tra

vés de este mecanismo.

Estimulación de los Procesos de Transporte Activo.

Se ha propuesto que el mecanismo por el cuál los ulcerogénicos dañan al epitelio gástrico es a través de las alteraciones del transporte activo.

SHANBOUR y Col. observaron que el transporte activo de sodio era inhibido por la administración de alcohol, aspirina y sales biliares, cuando la mucosa era lesionada por exposición prolongada a estos agentes. La secuencia de eventos hipotéticos que provocan la lesión es la siguiente: -- 1).- Inhibición del transporte activo de sodio y acumulación intracelular del mismo. 2).- Edema celular. 3).- Cambios en la permeabilidad y 4).- Ruptura celular. (40)

Basados en trabajos previos BOWEN y Col. (20) y CHAUDHURY y JACOBSON (5) demostraron que las prostaglandinas estimulan el transporte activo de sodio en la mucosa gástrica y revierten el efecto deletéreo de la indometacina sobre el transporte activo de sodio, encontrando además que las prostaglandinas eran capaces de aumentar el contenido del AMPc, ya que estimulan a la adenil ciclasa. (3, 12, 21)

Transporte de cloro.

Se ha reportado que las prostaglandinas alteran el transporte de cloro en la mucosa gástrica, estimulan el intercambio de cloro por bicarbonato procurando de esta forma protección contra el medio ácido de la luz gástrica. (40)

Después de exponer algunos de los posibles mecanismos mediante los cuales las prostaglandinas confieren citoprotección, queda por agregar que se han identificado receptores específicos para las prostaglandinas en la mucosa gástrica.

TEPPERMAN y SOPER (40) han demostrado la presencia de sitios de unión para PGE que parecen tener una fracción micosomal específica en el epitelio.

Los efectos de las prostaglandinas en el desarrollo -- del feto humano no son conocidos todavía, por lo que no deben ser usadas por la mujer embarazada. Además puede poner en peligro el embarazo.

MATERIAL Y METODOS.

Entre los meses de 1986 y enero de 1987, se llevó a cabo en el Hospital Español de la ciudad de México un estudio prospectivo, transversal, comparativo, experimental, doble ciego que incluyó a 20 voluntarios sanos (médicos residentes) que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión.

- Hombre o mujer mayores de edad.
- Consentimiento escrito.
- En caso de ser mujer, tener una prueba de embarazo negativo 72 horas previas a la administración de los medicamentos y método anticonceptivo adecuado en caso de vida sexual activa.
- No tener lesiones visibles en la endoscopia de control.
- Exámenes de laboratorio dentro del rango normal.

Criterios de Exclusión.

- Antecedentes de enfermedad ácido péptico en los 6 meses de previos.
- Ingestión de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos dos semanas antes del estudio.
- Uso crónico de cualquier medicamento.
- Antecedentes de ingestión moderada o severa de alcohol.
- Ingestión de alcohol en los 7 días previos al estudio.
- Alergia a ASA o a prostaglandinas.
- Embarazadas o lactando.

- Cualquier condición que en la opinión del investigador pudiera interferir con el estudio.
- Inconformidad o incapacidad para acatar el protocolo.

Material de prueba.

Todos los sujetos recibieron un lote de 48 tabletas de ASA 500, con la instrucción de tomar 2 tabletas tres veces al día y por 6 días y dos tabletas por la mañana del séptimo día. Además recibieron otro medicamento que podía ser miso protol de 200 mcg o placebo y que debían de tomar junto -- con el ASA 500. Para asegurarse de que el estudio era doble ciego, ni el investigador ni el sujeto en estudio concían la naturaleza del medicamento; asignándose aleatoria-- mente a cada uno de ellos de acuerdo a un código, que fue -- descubierta solamente al finalizar el estudio.

Plan de estudio.

Cada sujeto se examinó endoscópicamente antes de admitirle en el estudio y debió tener una calificación de (0), juzgada por la escala de graduación presentada por el cuadro I. Al finalizar el estudio se realizó una segunda endoscopia. Durante estos estudios se tomaron biopsias por punción del antro gástrico que fueron examinadas por un mismo patólogo.

A cada sujeto se le hizo una historia clínica y exploración física al inicio y al finalizar el estudio. Se les practicaron pruebas de laboratorio antes de la primera dosis y 7 días después de la misma: Hemoglobina, glóbulos --- blancos, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial -- de tromboplastina, creatinina, bilirrubina total, SCOT(AST) SCPT(ALT) y exámen general de orina.

Se llevó a cabo un reporte diario de síntomas gastroin-- testinales concurrentes con el uso del medicamento. Las -- reacciones adversas se graduaron por el investigador en le-

ves, moderadas y severas de acuerdo con el cuadro 2 y si -- era posible que estuvieran en relación con el tratamiento.

Evaluación del estudio.

Se consideró un estudio eficaz cuando el sujeto tomó - el 75% de la dosis prescrita de ASA y el medicamento, además de haberse sometido a dos endoscopias. Se consideraron evaluables también aquellos sujetos que tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a síntomas gastrointestinales severos, causados por la administración de ASA y que demostraron lesión de la mucosa gástrica en el estudio endoscópico final. Se consideró una respuesta positiva al medicamento cuando la endoscopia era calificada en una escala de (2) o menos y el paciente no había presentado síntomas gastrointestinales severos.

Los hallazgos fueron analizados estadísticamente a través de X^2 c (Chi cuadrada con corrección de Yates) y/o con la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS.

Se estudiaron 20 sujetos; 19 hombres y una mujer con edades entre los 25 y 31 años.

De los 20 sujetos únicamente dos (10%) no completaron el tratamiento por presentar sintomatología ácido péptica - (dolor abdominal epigástrico severo con náusea y vómito), practicándoseles la segunda endoscopia al quinto día, reportándose en ambos casos grado (4) según la escala de evaluación del cuadro 1.

Resultados Endoscópicos.

De los 20 sujetos, 10 se incluyeron en el grupo placebo y 10 en el grupo misoprostol. En el grupo placebo fueron observadas más lesiones en el antro gástrico en compar

ción con el grupo misoprostol (una $P < 0.05$ por la prueba exacta de Fisher) ya que 7 sujetos con placebo se clasificaron con grado arriba de (3) y únicamente tres por abajo de (2).

En el grupo misoprostol los resultados fueron a la inversa y aunque la prueba exacta de Fisher no fue estadísticamente significativa por estar analizando un grupo pequeño de sujetos, la diferencia en los resultados entre los dos grupos se muestran en las figuras 2 y 3.

Resultados Histopatológicos.

Al comparar los hallazgos histopatológicos de las muestras de biopsias tomadas durante la primera endoscopia encontramos que, de los 20 sujetos que endoscópicamente fueron calificados con grado (0) de acuerdo con el cuadro I, únicamente 7 fueron reportadas histopatológicamente normales (35%). Sin embargo al comparar los hallazgos de la primera y última biopsia tomadas durante las respectivas endoscopias, encontramos que en el estudio histopatológico de los 10 sujetos tratados con misoprostol; dos no se modificaron, 6 mostraron mejoría de las lesiones y dos empeoraron; obteniendo 8 citoprottegidos y dos no citoprottegidos, ya que aquéllos que no modificaron su grado de lesión se consideran citoprottegidos. (fig. No. 5 y 6).

De los 10 estudios histopatológicos de los sujetos tratados con placebo, uno presentó mejoría, 8 empeoraron y uno no se modificó; dando ésto por resultado dos citoprottegidos y 8 no citoprottegidos.

Al comparar la frecuencia de citoprotección entre los grupos de misoprostol y placebo encontramos que ésta era mayor en el grupo tratado con misoprostol siendo la diferencia estadísticamente significativa con una $P < 0.05$ (χ^2).

Efectos Colaterales.

Observamos muy pocos efectos colaterales indeseables, la mayoría se presentaron en el grupo placebo.

En el grupo placebo 4 sujetos presentaron efectos colaterales, de los cuales sólo dos suspendieron el tratamiento por sintomatología adversa severa.

En el grupo misoprostol únicamente un sujeto presentó sintomatología y éste se quejó de dolor abdominal difuso leve.

La diferencia en la frecuencia de los efectos colaterales fué estadísticamente diferente entre los dos grupos - - ($P < 0.05$, χ^2 c).

Figura No. 2.- Resultados de la evaluación endoscópica final según el cuadro No. 1.

Grado	Sujetos Placebo	Sujetos Misoprostol
0	I	III
I		I
2	II	III
3	I	I
4	III I	II

Figura No. 3.- Sujetos protegidos según hallazgos endoscópicos.

	Placebo	Misoprostol
Protegidos	3	7
NO PROTEGIDOS	7	3

$P_I = 0.0779$, $P > 0.05$.

Figura No. 4.- Hallazgos de Patología.

PLACEBO			MISOPROSTOL		
Patología			Patología		
M I	M 2		M I	M 2	
GC	GSI	E	GAE	GCM	M
GSD	GAEI	E	N	N	O
N	GCD	E	GSI	N	M
N	N	O	GSI	GCD	M
N	GE	E	GAI	GAI	O
N	GSM	E	GAI	GSM	M
N	GSI	E	GSI	GSM	M
N	GAI	E	GSM	GAI	E
GCD	N	M	GAE	N	M
GAM	GSE	E	GSM	GSI	E

M=1, E=8, O=1.

M=6, E=2, O=2.

N, Normal, GCM= Gastritis crónica moderada, GSM= Gastritis subaguda intensa, GAI= Gastritis aguda intensa, GAEI= Gastritis aguda erosiva intensa, GSE= Gastritis subaguda erosiva, O= no cambio, E= no citoprotección (empeoramiento de lesión), M= Citoprotección (mejoría de la lesión).

Sujetos protegidos según hallazgos de patología.

Fig. No. 5

Placebo	1	8	1
Misopros- tol.	6	2	2
	M	E	O

M= Mejoría, E= Empeoramiento, O= no cambio.

Fig. No. 6

Placebo	2	8
Misopros- tol.	8	2
	citopro- tección	No cito- protec- ción.

$\chi^2_c = 0.025$, $P_1 = 5.024$
 $P < 0.05$.

Fig. No. 7.- Sujetos que presentaron sintomatología durante el tratamiento.

	Asintomáticos	Sintomáticos
Placebo	6	4
Misoprostol	9	1

$P_1 = 0.1354$, $P < 0.05$

PLACEBO: 1, Evacuaciones diarreicas en No. de 3 al día.

1, Melena en el séptimo día.

2, dolor abdominal severo epigástrico.

MISOPROSTOL: 1, Dolor abdominal difuso.

DISCUSION:

El propósito de este estudio fué determinar si los signos tomas gastrointestinales y las lesiones a la mucosa gástrica, inducida por la administración oral de ASA, son prevenidas por la administración simultánea de misoprostol.

En este estudio encontramos que, de los 10 sujetos que tomaron misoprostol y ASA, únicamente tres (30%) mostraron lesiones gástricas antrales de grado (3) y (4) y de los 7 restantes (70%), tres se clasificaron en grado (0), uno en grado (1) y tres en grado (2).

De los que tomaron placebo y ASA, los hallazgos endoscópicos fueron inversos, ya que 7 sujetos se clasificaron - en los grados (3) y (4) y únicamente tres estuvieron en los grados (0) y (2).

De los sujetos que fueron tratados con placebo y que - presentaron lesiones de grado (3) y (4), únicamente 4 de 7 presentaron sintomatología adversa severa. Tales como: melena en un caso, dolor abdominal epigástrico severo en dos y dolor abdominal difuso severo en uno. De estos 4, únicamente dos suspendieron el tratamiento al quinto día, en el que se les practicó también la segunda endoscopia, encontrándoles lesiones gástricas antrales y duodenales, por lo que -- fueron clasificados en el grado (4).

Como podemos ver según los resultados expuestos, la -- sintomatología agregada a la ingesta de ASA, no siempre va de la mano con el grado de lesión gástrica inferida por esta droga. Ya que únicamente 4 (56%) de los sujetos con grado (3) y (4) endoscópicamente fueron los que se quejaron de sintomatología adversa y únicamente dos (25%) suspendieron el medicamento.

En los sujetos tratados con misoprostol únicamente un paciente sintomatológico, que no llegó a ser incapacitante

y consistió en 3 evacuaciones diarreicas al día.

Por lo que consideramos que misoprostol es un medicamento bien tolerado, por muestras sujetas en estudio.

Con respecto a los hallazgos histopatológicos, encontramos que unicamente 7 de las biopsias tomadas a los 20 sujetos asintomáticos a los que se les practicó la primera biopsia gástrica, se reportaron como normales, y las 13 restantes mostraron algún grado de lesión.

Esto pone en evidencia la poca correlación que existe entre los hallazgos histopatológicos, endoscópicos y la sintomatología, ya que todos los sujetos incluidos en el estudio debieron estar asintomáticos y tener una endoscopia normal con una calificación de (0) según el cuadro No. 1, por lo que las biopsias debieron de reportarse como normales en su totalidad.

Sin embargo, a pesar de estos hallazgos histopatológicos en la primera biopsia, encontramos que de los 10 sujetos tratados con misoprostol, 6 mostraron mejoría de la lesión en la segunda biopsia tomada al final del estudio, y en dos no se modificó, considerándose a estos sujetos como citoprotectidos; las biopsias de los dos sujetos restantes empeoraron el grado de lesión por lo que se consideraron no citoprotectidos. (Cuadro No. 4 y 6).

En los sujetos que tomaron placebo, los hallazgos histopatológicos se invirtieron, empeorando el grado de lesión encontrado en las biopsias con 8 y unicamente uno no se modificó y uno mejoró.

Por lo que consideramos que a pesar del grado de lesión encontrado en la primera biopsia al administrar misoprostol, éste confirió citoprotección a nuestros sujetos.

Las conclusiones a las que llegamos en este estudio fueron:

- 1.- En personas jóvenes y sanas, misoprostol protege parcialmente al 70%, totalmente al 50%, contra 3 gr. al --

día por seis días y una dosis de un gramo al séptimo día de ácido acetil salicílico.

- 2.- Se produjo gastropatía importante grado (3) y (4) al 70% de los jóvenes sanos, con tres gramos al día y una dosis de un gramo al séptimo día de ácido acetil salicílico.
- 3.- Misoprostol fué bien tolerada, no así ASA, que fué el motivo de deserción al protocolo, de dos sujetos (25%).

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Agraw, N.M., Godiwala, T., Arimura, A., Bajani, E.Z.
Citoprotección conferida por una prostaglandina Sintética contra el daño a la mucosa gástrica inducida por alcohol. *Gastrointestinal - Endoscopy*. 32,2: 67-70, 1986.
- 2.- Bickel, M. y G.L. Kauffman Jr.
Espesor del gel mucoso gástrico: efecto de distinción de 16,16-dimetil prostaglandina E₂ y carbenoxolone. *Gastroenterology*. 80: 770--775, 1981.
- 3.- Bolton, J.P., y M.N. Cohen.
El efecto de las prostaglandinas E₂, 15 metil prostaglandina E₂ y metiomida en la estabilización de la barrera mucosa gástrica al daño. *Surgery*, 85: 333-338, 1979.
- 4.- Bowen, J.C., Y.J. Kuo, W. Pawlik, D. Williams, L.L. Shanbour, y E. D. Jacobson.
Efectos electrofisiológicos de burinamida y 16,16-dimetil prostaglandina E₂ en la mucosa gástrica canina. *Gastroenterology*. 68: -- pag 1480-1484, 1975.
- 5.- Chaudury, T.K. y E.D. Jacobson.
Prostaglandinas en citoprotección de la mucosa gástrica. *Gastroenterology*. 74: 59-63, 1978.
- 6.- Cloud, W.S., y W. P. Ritchie.
Citoprotección por una prostaglandina sintética E₂ en reflujo de ácidos biliares a la mucosa gástrica. *Surg. Gastroenterol*. 1:45-49, 1982.
- 7.- Cohen, M.M. Citoprotección a la mucosa gástrica por prostaglandina E₂. *The Lancet*. Pag 1253-1254, dic.9, 1978.
- 8.- Cohen, M.M., Wilke, D. Efecto de analgesicos antiinflamatorios en la barrera mucosa gástrica humana. *Abstracts of Papers*. Vol.68: N°4.

- 9.- Cohen, H.M. Prostaglandina E₂, prevención del daño a la mucosa gástrica. Abstracts of papers. Vol. N°4.
- 10.- Davenport, H.W. Lesión a la mucosa gástrica por grasas y ácido acetilsalicílico. Gastroenterology. 46: 245-253, 1964.
- 11.- Davenport, H.W. Daño de la barrera mucosa gástrica por salicilatos. N. Engl. J. Med. 276: 1307-1312, 1967.
- 12.- Davenport, H.W., H.A. Warner, y C.F. Code. Significancia funcional del sodio en la barrera mucosa gástrica. Gastroenterology. - 47: 147-151, 1964.
- 13.- Duggan, J.M., Dobson, A.J., Johnson, H., Fahey, P. Úlcera péptica y agentes antiinflamatorios no esteroides. Gut. 27: Pag. 927-933, 1986.
- 14.- Eastwood, G.L., y J.P. Kirchner. Cambios en la estructura fina del epitelio de la mucosa gástrica producida por alcohol y urea. Gastroenterology. 67: 71-84, 1974.
- 15.- Frenning, B., y K.J. Obrink. Los efectos de los ácidos acético y acetilsalicílico en la apariencia de la superficie del epitelio de la mucosa gástrica en el estudio con microscopio electrónico. Scand. J. Gastroenterol. 6: 605-612, 1971.
- 16.- Garner, A., G. Fiemstrom y J.R. Hoylings. Efectos de los agentes antiinflamatorios y prostaglandinas sobre la secreción de ácido y bicarbonato en la mucosa gástrica de anfibios aislada. Gastroenterology. 77: 451-457, 1979.
- 17.- Garner, A. y J.R. Hoylings. Estimulación de la secreción alcalina en la mucosa gástrica de anfibios por 16,16-dimetil PGE₂ y PGF₂; con el propósito de explicar algunas de las acciones de las prostaglandinas en la citoprotección. Gastroenterology. 76: 947-503, 1979.

- 18.- Geall, M.G., S.E. Phillips, y W.H. Summerskill. El perfil del potencial diferencial gástrico en el hombre: efectos de aspirina, alcohol, bilis, y ácidos exógenos. *Gastroenterology*. 58:437-443, 1970.
- 19.- Gilbert, D.A., Surawicz CH.M., Silverstein, F.E., Weinberg, C.R., - Sanders, D.R., Feld, A.D., Sanford, r., Bergman, D. Y Washington, p. Prevención del daño agudo de la mucosa gástrica inducido por aspirina por 15-R,metil prostaglandina E₂: Un estudio endoscópico. *Gastroenterology*. 86: 339-45, 1984.
- 20.- Goodman, G.A., Goodman, L.S., Rall, L.S., Murad, F. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7° Edición, Editorial Médica Panamericana, 1986, Cap. 29, pag. 643-58.
20a.- Goodman, G.A., Goodman, L.S., Rall, L.S., Murad, F. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7° Edición Edit. Panamericana. 1986, Cap 28, pag 627-637.
- 21.- Hissal, H.S., L. Greenberg, M.I.R. Boutron y D. Waldron - Eduard. Efecto de la aspirina sobre el movimiento iónico y actividad de la hidrolasa ácida de la mucosa antral y duodenal canina. *Gastroenterology*. 69: 439-447, 1975.
- 22.- Hunt, J.N. y Franz, D.R. efecto de la prostaglandina E₂ en el sangrado de la mucosa gástrica causada por aspirina. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol. 26, N°4, Pag 301-305, abril 1981.
- 23.- Hawkey, CH. J., Simpson, G. y Soerville, K.W. Reducción del sangrado inducido por aspirina, de la mucosa gástrica por emprostil. *The American Journal of Medicine*. Vol. 81, Supp. 2A, Pag.50-53, --- agosto, 1986.
- 24.- Ippoliti A.F., Isenberg, Maxwell, V. y Walsh, J. Efecto de 16,16-dimetil prostaglandina E₂ en la estimulación gástrica por alimentos, secreción ácida y gastrina sérica, en pacientes con úlcera duodenal. *Gastroenterology*. 70: 488-491, 1976.

- 25.- Johansson, C., Kollberg, B., Nordemar, R. y Bergstrom, R.
 Protección de la mucosa por prostaglandina E_2 . The lancet. pag.
 317, feb. 10, 1979.
- 26.- Johansson, C., Kollberg, B., Nodemar, R., Samuelson, K. y Bergstrom, S.
 Efecto protector de la prostaglandina E_2 en el tracto gastrointes-
 tinal durante el tratamiento de la enfermedad reumática con indome-
 cina. Gastroenterology. 78: 479-483, 1980.
- 27.- Kimberg, D.O. Nucleótidos cíclicos y su papel en la secreción
 gastrointestinal. Gastroenterology. 67: 1023-1064, 1974.
- 28.- Konturek, S.J., T. Radenkic, T., Brzozowski, I., Piastucki, A.,
 Dembinski, A., Dembinska-Kiec, A., Zumuda, R., Gryglewski, A. y H. -
 Gregory.
 Citoprotección gástrica por un factor de crecimiento epidermal.:
 Papel de las prostaglandinas endógenas y la síntesis de DNA. Gas-
 troenterology. 81: 4-9, 1982.
- 29.- La Mont, J.T., A.S. Ventola, E.A. Mauli y S. Szabo. Cisteamina y -
 prostaglandina E_2 en la estimulación de la mucina gástrica.
 Gastroenterology. 84.:306-313, 1983.
- 30.- Lancaster, C., J.E. Nesamis y A. Robert. Disolución de los plie-
 gues de la mucosa gástrica, esto no explica la citoprotección por
 prostaglandinas. Gastroenterology. 82: 1110-, 1982.
- 31.- Lanza F.L., Royer, G.L., Nelson, R.S., Chen, T.T., Seckman, C.E. y --
 Rack, M.F. Evaluación comparativa de los efectos dañinos de --
 los agentes antiinflamatorios en la mucosa gástrica duodenal.
 American Journal of Gastroenterology. Vol. 75 N°1, Pag. 17-21, 1981.
- 32.- Leonards, J.R., Levy, G. Pérdida de gastrointestinal por tabletas
 de aspirina y salicilato de sodio en el hombre. Clinical
 Pharmacology and therapeutics. Vol.14, N°1. 62-66, 1972.

- 33.- Leonards, J.R., Levy, G. Efectos de formulación farmacéutica en sangrado gastrointestinal por aspirina. Arch. Internal Med. Vol 129, pag. 457-460, Marzo 1972.
- 34.- Leonards, J.R., Levy, G. y Niemczura, R. Sangrado gastrointestinal durante la administración prolongada de aspirina. The New Englan Journal of Medicine, Pag. 1020-21, Nov. 8, 1973.
- 35.- Martí-Bonmati, E., Aliños, F., Lloris, J.M. y Esplugues, J. Efectos de cimetidina, atropina y prostaglandina E_2 sobre las erosiones de la mucosa de la rata producidas por distensión intragástrica. European Journal of Pharmacology. 68: 49-53, 1980.
- 36.- Mersereau, W.A., y E.J. Hinchev. Disolución de los pliegues mucosos por prostaglandinas: Una explicación para la citoprotección. (abstract) Gastroenterology. 80: 1230, 1981.
- 37.- Mersereau, W.A. y E.J. Hinchev. Papel de los pliegues gástricos en la formación de úlceras focales en la rata. Surgery 91-150-155, 1982.
- 39.- Misiewicz, J.J., Waller, S.L., Kiley, N. y Horton, E.W. Efecto de la prostaglandina E_1 oral en el tránsito intestinal en el hombre. The Lancet. pag. 648-651, marzo 29, 1969.
- 40.- Miller Thomas A. Efecto protector de las prostaglandinas contra la mucosa gástrica: conocimientos actuales y mecanismos propuestos. The American Physiological Society. Editorial Review. 0193/1983, pag. G601-G623.
- 41.- Muller, P., N. Fischer, H. Kather, y B. Simon. Prevención de la caída del potencial diferencial gástrico inducido por aspirina con 16,16-dimetil prostaglandina E_2 . The Lancet. 1: 333-334, 1981.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 42.- Naurang, M., Agrawal, H.D., Godiwala, T., Arimura, A. y Dajani, E.Z.
Citoprotección por una prostaglandina sintética contra el daño a la
mucosa gástrica inducida por alcohol. *Gastrointestinal Endoscopy*.
Vol. 32, N° 2, pag. 67-70, 1986.
- 43.- Rees, W.D.W., A.Garner, I.A. Turnberg y L.C. Gibson. Estudio de -
la secreción ácida y alcalina en fundus gástrico de conejo invitro;
efecto de las bajas concentraciones de taurocolato de sodio.
Gastroenterology. 83:435-449, 1982.
- 44.- Robert, A. Una lesión producida experimentalmente por deficien--
cia de prostaglandina. *Gastroenterology*. 69:1045-1047, 1975.
- 45.- Robert, A., J.E. Nezamis y J.P. Phillips. Efecto de la prostaglan--
dina E₁ en la secreción gástrica y la formación de úlcera en la ra--
ta. *Gastroenterology*. 77:433-443, 1979.
- 46.- Robert, A. Citoprotección por prostaglandinas.
Gastroenterology. 77:763-769, 1979.
- 47.- Robert, A., Nezamin, J.E., Lancaster, C. y Hanchar, A.R.
Citoprotección por prostaglandinas en ratas. Prevención de necro--
sia gástrica producida por alcohol, HCl, NaOH, NaCl hipertónico y -
lavión térmica. *Gastroenterology*. 77: 433-43 , 1979.
- 48.- Robert, A., Lancaster, C. Davis, J.P., Fields, S.O. y Nezamin, J.E.
Distinción entre efecto antiulceroso y citoprotección.
Scandinavian J. of Gastroenterology. Vol. 19, Suppl. 101, pag. 67-
72, 1984.
- 49.- Ross, I.N., H.M.M. Bahari, y L.A. Turnberg. El gradiente de pH a tra--
vés de moco adherente de la mucosa fundida de la rata in vivo y el
efecto al potencial por agentes dañinos.
Gastroenterology. 81:713-718, 1981.

- 50.- Schiessel, R., J.G. Allison, A. Barzilai, L.A. Fleischer, J.B. Matthews, A. Merhau, J. Simson, y W. Silen. Efecto de 16,16-dimetil - prostaglandina E₂ en la estimulación de la secreción alcalina en la mucosa gástrica de anfibio aislada. *Gastroenterology*. 78: 1513-1517, 1980.
- 51.- Schmidt, K.L., Henagan, J.M., Smith, G.S., Hilburn, P.J. y Miller, T.A. Citoprotección por prostaglandinas contra daño gástrico por alcohol en la rata. *Gastroenterology*. 88:649-659, 1985.
- 52.- Sinar, D.R. Influencia de las prostaglandinas en el tracto -- gastrointestinal. *Current Concepts in Gastroenterology*. Julio/agosto, 1983.
- 53.- Stiel, D., Ellard, K.T., Hills, L.J. y Brooks, P.M. Efecto protector del emprostil contra la lesión inducida por aspirina a la mucosa gástrico-duodenal en el hombre. *The American J. of Medicine*. Vol. 81 Suppl. 2A, Pag. 54-58, agosto 1986.
- 54.- Takouchi, K.D., Magee, J., Critchlow, J., Mattwes y W. Silen. Estudio del gradiente de pH y espesor del gel del moco gástrico de la rana. *Gastroenterology*. 84:331-340, 1983.
- 55.- Teperman, B.L., T.A. Miller, y L.R. JOHNSON. Efecto de 16,16-dimetil prostaglandina E₂ contra el daño inducido por el alcohol a la mucosa oxintica canina. *Gastroenterology*. 75:1061-1065, 1978.
- 56.- Waldron-Edward, D., M.I.R. Boutros, y H.S. HIMAL. Efecto de la - bilis en la estabilización de los lisosomas de la mucosa del antro gástrico canino. *Gastroenterology*. 73: 980-984, 1977.
- 57.- Whittle, B.J.R. Papel de las prostaglandinas en la defensa de la mucosa gástrica. *Brain Research Bulletin*. Vol. 5, Suppl 1:7-14, 1980.

- 58.- Wilson, D.E., Winna, G., Quertermus, J. y Toa Pearl.
Efectos de la administración oral de un análogo de prostaglandinas -
(16,16-dimetil prostaglandinas E₂) en la secreción gástrica humana.
Gastroenterology. 69: 607-611, 1975.
- 59.- Wilson, D.E., Quertermus, J., Raiser, M., Curran, J. y Robert, A.
Inhibición de la secreción gástrica estimulada por la administración
oral de una cápsula de prostaglandina. Estudio en el hombre normal.
Annals of Internal Medicine 84: 688-91, 1976.
- 60.- Wilson, D.E. Citoprotección contra daño gastrointestinal.
Drug Therapy. Pp. 87-93, Julio 1983.
- 61.- Zlotoff, R.A., A.M. Lake, S.R. Hamilton y T.R. Hendrix. N-acetil--
cisteína atenuante del efecto citoprotector de PGE₂ tópica en el es-
tómago de la rata. (Abstract). Gastroenterology. 82:1218, 1982.
- 62.- Metz, S.A.
Agentes antiinflamatorios como inhibidores de síntesis de prostaglan-
dina en el hombre.
Clínicos Médicos de Norteamérica, Vol. 4, pag 750-753, 1981.