



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Patología y Clínica Médicas

**CUANTIFICACIÓN DE LA PROSTAGLANDINA E₁ Y
DEL AMP_c EN LA MUCOSA GÁSTRICA DE SUJETOS
NORMALES Y DE ENFERMOS CON ULCERA
PÉPTICA, HIPERCLORHIDRIA, Y GASTRITIS; SUS
RELACIONES CON LOS NIVELES DE
GASTRINEMIA BASAL.**

Autor: Francisco José Roca Martínez

Director: Antonio Aznar Reig

1 de Mayo de 1978

R.3.932

R
3A



CUANTIFICACION DE LA PROSTAGLANDINA E_1 Y DEL AMPc
EN LA MUCOSA GASTRICA DE SUJETOS NORMALES Y DE ENFER-
MOS CON ULCERA PEPTICA, HIPERCLORHIDRIA, Y GASTRITIS; SUS
RELACIONES CON LOS NIVELES DE GASTRINEMIA BASAL.



HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA

AVDA. DR. FEDRIANI S/N
SEVILLA

D. ANTONIO AZNAR REIG, CATEDRATICO NUMERARIO
DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS, DE LA FACUL-
TAD DE MEDICINA DE SEVILLA,

CERTIFICA: Que D. FRANCISCO J. ROCA MARTINEZ, ha realizado
el el Trabajo titulado:

"CUANTIFICACION DE LA PROSTAGLANDINA E₁ Y DEL
Ampc EN LA MUCOSA GASTRICA NORMAL Y PATOLOGI-
CA.- SUS RELACIONES CON LOS NIVELES DE GASTRI-
NEMIA",

en la Fundación "Deustche Klinik für Diagnos-
tik" de Wiesbaden,-R.F. Alemana-, el cual pre-
senta como Tesis Doctoral.

Sevilla, Mayo de 1.978.

DEDICATORIA

A mi padre, D. Dámaso Roca Moscardó, por la ayuda moral y económica prestada en todo momento.

A mi maestro, D. Antonio Aznar Reig, que me introdujo en el campo de la clínica médica, y que despertó en mi el espíritu investigador.

A mi segundo maestro, D. Eduardo Zamora Madaria, que animó y aconsejó en el tema de las Prostaglandinas.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido realizado en la fundación "Deutsche Klinik für Diagnostik" de Wiesbaden, -R.F.Alemana-, con una beca de la "Gesellschaft für Forschung " de dicha fundación.

Al Dr. Priv. Doz. P. Linhart y al Dr. ren. Panitz, tengo que agradecerle la ayuda prestada en todo momento en la realización de éste trabajo, así como sus valiosas enseñanzas en el campo del radioinmunoanálisis, base de ésta investigación.

INDICE

Capitulo 1

Historia de las Prostaglandinas	1
Antecedentes generales	1
Antecedentes particulares	3

Capitulo 2

Química de las Prostaglandinas	5
Estructura química de las Prostaglandinas	5
Síntesis de las Prostaglandinas	6
Degradación de las Prostaglandinas	8

Capitulo 3

Prostaglandinas y secreción gástrica	9
Presencia de la Pg. en la mucosa gástrica	9
Presencia de la Pg. en el jugo gástrico	10
Pgs. como inhibidores de la secreción gástrica	11
estudios en animales	11
estudios humanos	12
Prostaglandinas y ulcera péptica	17
Prostaglandinas y hemorragia gástrica	18

Capitulo 4

Patogénesis de la acción antisecretoria de las Prostaglandinas	20
Introducción	20

Prostaglandinas y flujo sanguíneo del estomago	21
Prostaglandina y estimulación vagal	22
Efecto local directo	22
Prostaglandina y barrera gástrica	23
Prostaglandina y jugo gástrico	23
Prostaglandina y liberación de gastrina	24
Prostaglandina y AMPcíclico	25
histamina	25
adenilciclasa	27
Prostaglandina y GMPcíclico	36

Capitulo 5

Hipótesis de trabajo	37
Deficit de Pgs. como causa de hipersecreción	39
Resumen	41

Capitulo 6

Material y métodos	42
Criterios para la distribución de enfermos	42
Distribución de enfermos	44
Determinación de la gastrinemia	46
Preparación de las biopsias para la Pgs. y AMPc	47
Radioinmunoensayo de Prostaglandina E ₁	49
Determinación del AMPcíclico	54

Capitulo 7

Resultados	57
------------	----

Capítulo 8	
Discusión	68
enfermos con hiperclorhidria	68
enfermos con ulcera duodenal	75
enfermos con gastritis crónica atrófica	76
enfermos con ulcera de estomago	77
enfermos operados de estomago	78
Relación AMPc / Pg E ₂ en diversas gastropatias	78
Resumen del mecanismo fisiopatológico de las Pgs.	80
Capítulo 9	
Conclusiones	86
Bibliografía	89

CAPITULO 1

HISTORIA DE LAS PROSTAGLANDINAS

ANTECEDENTES GENERALES

La historia de las Prostaglandinas comienza en 1930 cuando KRURZOCK y LIEB (1930) ginecólogos de New-York, observaron in vitro algunas acciones musculares -estimulantes / relajantes-, del semen humano sobre el utero de mujeres histerectomizadas.

En 1933 GOLDBLATT y en 1935 von EULER, ambos en Suecia describen algunas de las acciones del liquido seminal sobre el musculo liso. Un año más tarde, von EULER (1936), crea el término "Prostaglandinas" para designar un principio de naturaleza lipidica desconocida, aislado del liquido seminal humano y con probable origen en la prostata.

El mismo nombre ha continuado hasta ahora, aunque es evidente que las Prostaglandinas están presentes en la mayor parte de los tejidos biológicos asi como en los liquidos tisulares.

Sin embargo durante un periodo de cerca de 20 años, éste descubrimiento permanece en la oscuridad, hasta que BERGSTROM, ELIASSON, v. EULER, SJOVALL (1959) y BERGSTROM et al (1960) del Instituto Karolinska de Estocolmo, aislan, purifican y cristalizan varias clases de Prostaglandinas, en particular des-

describen la estructura química de la Prostaglandina E_1 , y de la F. Desde entonces se han aislado más de 20 Prostaglandinas de fuentes naturales.

La síntesis química de las Prostaglandinas se ha desarrollado y propagado desde entonces de una forma impresionante, como ha puesto de manifiesto COREY (1971).

El resurgir del gran "boom" de las Prostaglandinas coincide en parte con las nuevas técnicas de cuantificación, como el radioinmunoensayo, la cromatografía gaseosa-espectrómetro de masas, etc., y en parte por sus relaciones con el adenosin monofosfato cíclico (AMP cíclico), así como por la diversidad de acciones fisiológicas-farmacológicas que éstos compuestos son capaces de producir con solo variar un poco su estructura molecular.

Así se ha estudiado el papel que representan éstos compuestos en diversos tejidos y sistemas:

- Sistema Nervioso Central: WOLFE & MAMER (1975)
- Ojo: EAKINS, WHITELOCKE, BENNETT, & MARTENET (1972)
- Pulmón: MATHE, HEDQUIST, STRANDBERG & LESLIE (1977)
- Sistema Cardiovascular: MALIK & GIFF (1976)
- Riñón/Hipertensión: LEE, CHENG, BIANCHI, MOLLISON & HANSEN (1967)
- Coagulación: SMITH, INGERMANN, KOCSLS & SILVER (1973).
- Tumores: JAFFE (1974)
- Reproducción: BEHRMANN, RAHWAY & ANDERSON (1974).

- Tracto gastrointestinal: ver despues.

Actualmente el interés de las Prostaglandinas es tan grande que lo demuestra el hecho de que en 1973 se publicaron más 1000 articulos en contra de un solo articulo publicado en 1961. Incluso se publica una revista mensual titulada " Prostaglandins".

El campo que abarcan éstos compuestos es tan grande que en la actualidad tiende a ver especialistas, subespecialistas, y sub-subespecialistas, como pone de manifiesto WILSON (1974).

ANTECEDENTES PARTICULARES

La historia de las Prostaglandinas en relación con el tracto digestivo comienza hace más de 20 años cuando VOGT (1949) en Alemania, aisló un compuesto del intestino de la rana, capaz de estimular el musculo liso. Le dió el nombre de " Darmstoff" (= sustancia intestinal), que posteriormente se ha visto que era una mezcla de Prostaglandina E_1 y de F_1 . Si bien las Prostaglandinas se encuentran distribuidas por todo el intestino, no se sabe todavia con certeza en que tipos de células abunda más, pero lo que si es cierto es que son las Prostaglandinas del tipo E y F, las predominantes.

Sin embargo la Prostaglandina A_2 ha sido también hallada en la saliva y en el jugo gástrico, como lo han demostrado PESKAR, HOLLAND y PESKAR (1974).

En los últimos años se han hecho buenas revisiones de las Prostaglandinas en relación con el aparato digestivo: BENNETT y FLESHLER (1970), WALLER (1973), WILSON (1974), BENNETT (1976), y ROBERT (1977).

De éstas revisiones se puede ver como las Prostaglandinas intervienen en muchos aspectos de la fisiopatología digestiva:

- sobre el musculo liso intestinal
- sobre la motilidad / peristaltismo
- sobre la secreción gástrica intestinal
- sobre la secreción salivar
- sobre la secreción exo-endocrina pancreática
- sobre las vias biliares.

Por esto decíamos antes que dentro de un mismo campo hay sub y sub-subespecialistas.

En éste trabajo nos ocuparemos de solo un aspecto -pero importante-, de las Prostaglandinas en relación con el tubo digestivo: la secreción gástrica.

CAPITULO 2

QUIMICA DE LAS PROSTAGLANDINAS

ESTRUCTURA QUIMICA DE LAS Pgs.

Las Prostaglandinas son acidos grasos ciclicos no saturados, de 20 átomos de carbono, que forman un anillo de ciclopentano.

Las Prostaglandinas se clasifican en "tipos" (E, F, A, B, y C), según las modificaciones y sustituciones que se produzcan en el anillo de ciclopentano. Ver figura 2-1., y en "clases" (E_1 , E_2 , F_{2a} etc.), según el número de dobles enlaces en la molécula matriz de Prostaglandina; SERRANO, HAWKINS y ESCOBAR (1972). Minimos cambios en la estructura química hacen variar sus acciones fisiológicas.

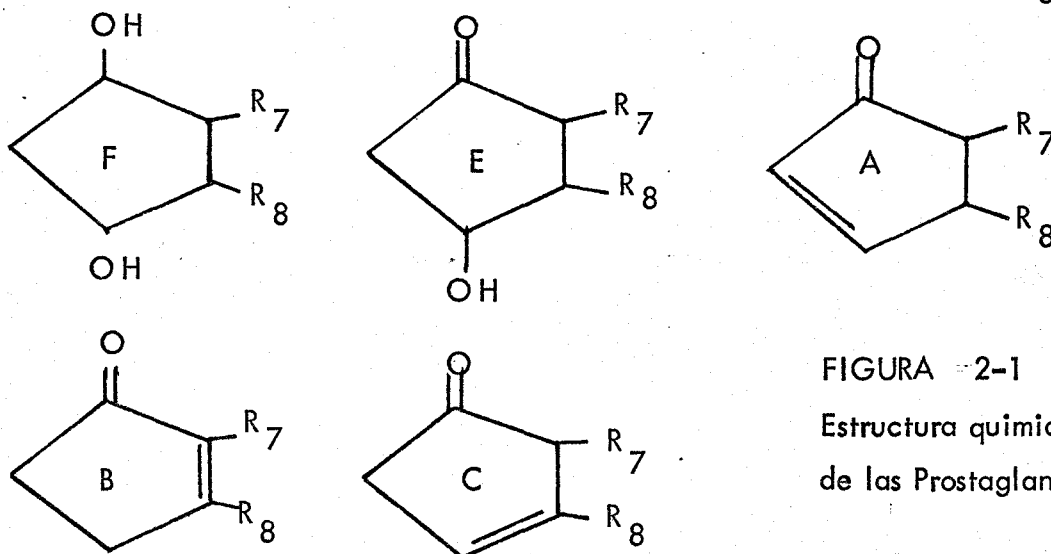


FIGURA 2-1

Estructura química fundamental de las Prostaglandinas

SINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las Prostaglandinas se forman a partir de los ácidos grasos libres -ácido araquidónico-, por la acción de una Prostaglandin-sintetasa, que en realidad es un oxigenasa; PONG y LEVINE (1977).

Los ácidos grasos libres proceden a su vez de los fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol que son sometidos a la acción de una fosfolipasa A.

Esta fosfolipasa se encuentra en la membrana celular y juega un importante papel en éste proceso, ya que es la enzima que proporciona un nivel adecuado de ácidos precursores procedentes de los fosfolípidos tisulares por ella liberados. La fosfolipasa A se puede estimular por diversos compuestos, según se representa en la figura 2-2.

Al encontrarse dicha fosfolipasa en la membrana celular, se cree que la síntesis de las Prostaglandinas ocurre en éste sitio.

Como se puede observar en la figura 2-2, el ácido araquidónico es convertido por la Prostaglandin-sintetasa en endoperoxidasa cíclica, y ésta por reducción pasa a las Prostaglandinas primarias, OELZ (1977).

El Tromboxán y la Prostaciclina son dos compuestos aislados recientemente.

También se ve en el esquema como los fármacos analgésicos antiinflamatorios, aspirina, indometacina, fenilbutazona, meclofenato etc., bloquean la actividad de la Prostaglandin-sintetasa,

y por consiguiente disminuyen la formación de las Prostaglandinas; SANNER (1974).

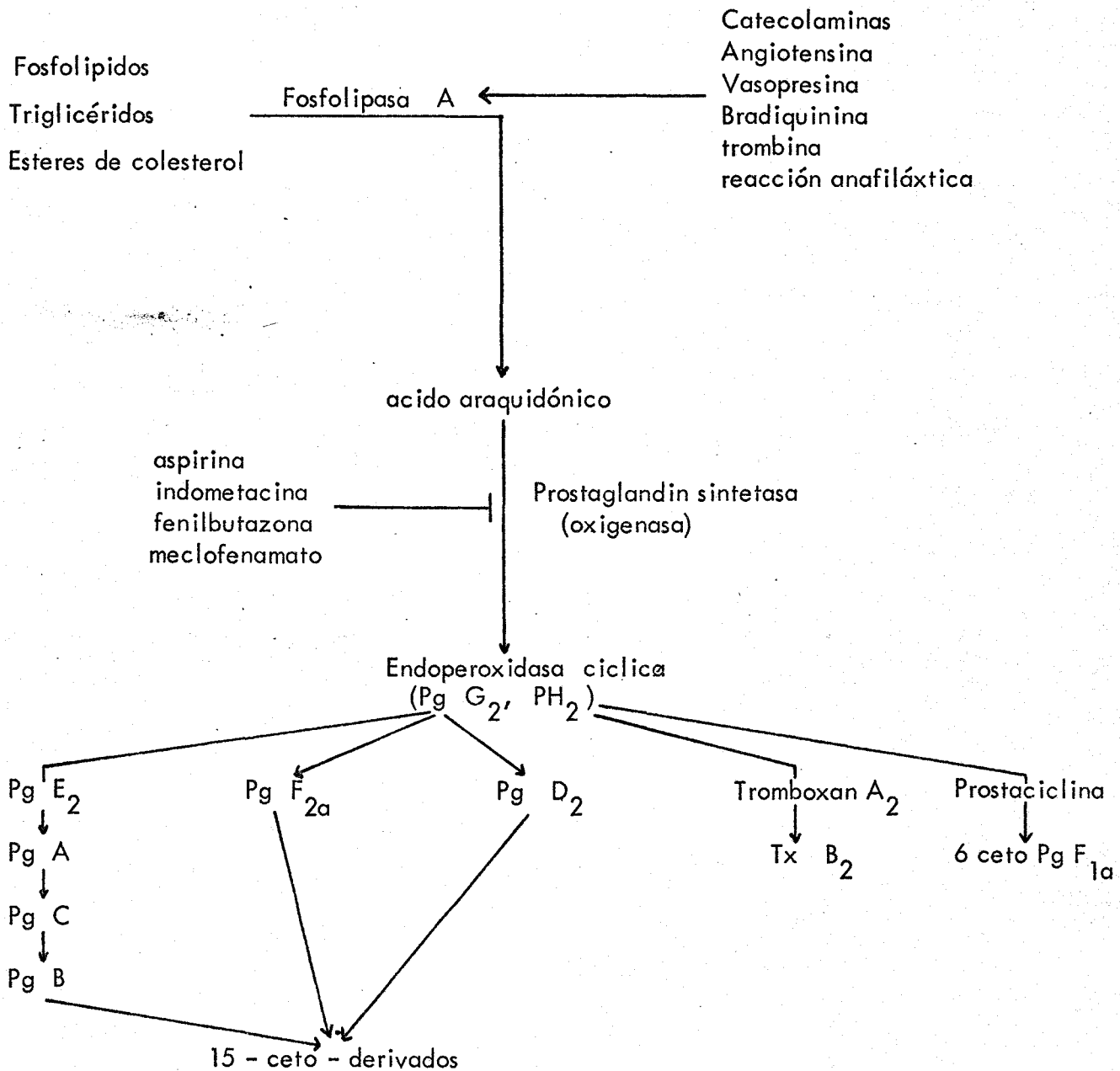


Figura 2-2: Síntesis y degradación de las Prostaglandinas. Sobre la Fosfolipasa A influyen una serie de valores, lo mismo que sobre la Prostaglandin-sintetasa.

→ = estimulación. —| = inhibición.

DEGRADACION DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las Prostaglandinas, así como el Tromboxan y la Prostaciclina, son compuestos que no se almacenan, sino que son sintetizados ante un estímulo y rápidamente degradados una vez concluida sus acciones, siendo sus metabolitos eliminados de la célula.

Esta rápida degradación es importante, puesto que protege al organismo de los catastróficos efectos que pudiera tener una elevación plasmática de éstos compuestos.

Por eso el tubo digestivo es muy rico en enzimas -Prostaglandin deshidrogenasa y reductasa- que destruyen éstos compuestos. Pero así y todo la mayor concentración de enzimas que degradan las Prostaglandinas se encuentra en el Pulmón, siendo capaz -éste- de eliminar casi todas las Prostaglandinas circulantes en una sola pasada a su través. MATHE et al (1977). De aquí se deduce que las Prostaglandinas se encuentran a bajísima concentración en la sangre, y que no siempre representan las auténticas sustancias primarias, sino que muchas de ellas son productos de desecho.

Las enzimas degradativas al contrario de lo que ocurría con la Prostaglandin-sintetasa que se localizaba en la membrana celular, se encuentran en su mayor parte dentro del citoplasma. Por tanto hay un compartimiento para la síntesis, y otro para la degradación.

CAPITULO 3

PROSTAGLANDINAS Y SECRECION GASTRICA

PRESENCIA DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA MUCOSA DEL ESTOMAGO

Sabido es que la etiología de la úlcera péptica no está del todo aclarada, así como el mecanismo íntimo de la hiperclorhidria. Multitud de factores regulan la secreción gástrica, unos estimulándola - gastrina, pentagastrina, colecistoquinina, histamina, calcio etc.-, y otros disminuyéndola como la atropina, bloqueadores de los H_2 receptores, calcitonina, secretina, glucagón, polipéptido inhibidor gástrico, somatostatina, polipeptido inhibidor vasoactivo, prostaglandinas etc.

Son importantes éstos últimos factores, es decir, los que disminuyen la secreción gástrica, ya que de ésta forma pueden jugar un importante papel en la fisiopatología y en la terapéutica del estado hiperclorhidrico / úlcera péptica.

Uno de éstos factores es o son las Prostaglandinas. Una evidencia a favor de que las Prostaglandinas intervengan de alguna manera en la regulación de la secreción gástrica, es que se encuentran en la mucosa del estomago. Y si se encuentran allí es por algo.

Los primeros que demostraron la presencia de compuestos

Prostaglandin E_2 -like en la mucosa del estomago fueron BENNETT, MURRAY y WYLLIE (1968), los cuales pusieron de manifiesto que la Prostaglandina predominante era la E_2 , y que en las capas musculares del estomago la concentración era muy pequeña.

Posteriormente también BENNETT, STAMFORD, y UNGER (1973), demostraron que la máxima concentración de Prostaglandina ocurría a una profundidad de 0 a 600 μ en la mucosa/submucosa. También demostraron en éstos trabajos que la mucosa era capaz de sintetizar Prostaglandina cuando no se añadía al medio indometacina, es decir en ausencia de inhibidores de la Prostaglandin sintetasa. Estos autores encontraron la misma cantidad de Prostaglandina en el cuerpo como en el antro del estomago. Cuando añadian al medio indometacina, obtenían bajas concentraciones de Prostaglandina E_2 -like, dándole el nombre de basal a éstas concentraciones.

PRESENCIA DE PROSTAGLANDINA EN EL JUGO GASTRICO

También en el jugo gástrico se ha medido Prostaglandina E_2 -like así como A_2 . BENNETT et al (1973) y PESKAR et al (1974). Pero éstas Prostaglandinas que se encuentran en el jugo gástrico, no constituyen un fiel parámetro a valorar, ya que es probable que proceda de las células de descamación, o que procedan de la saliva -sobre todo la A_2 -, o bien que la Prostaglandina A_2 proceda de la E_2 por la acción del jugo

gástrico, como han demostrado PESKAR et al (1974). Por lo tanto son muchos los factores que influyen en la concentración de la Prostaglandina E_2 y A_2 en el jugo gástrico, por lo que su medida en diferentes enfermedades en éste medio podría no representar su verdadera cuantía.

También TONNESEN, JUBIZ, MOORE, FRAILEY (1974), han demostrado un ritmo circadiano de las Prostaglandinas en el jugo gástrico, encontrando la más baja concentración por la mañana temprano, y la más alta a medio día y a media-noche. También pusieron de manifiesto que en los ulcerosos desaparecía éste ritmo, así como bajaba la concentración de la Prostaglandina E en el jugo gástrico en comparación con el grupo control normal, si bien ésta diferencia no era significativa.

Sin embargo ésta diferencia de concentración de Prostaglandina en el jugo gástrico podría deberse a un efecto de dilución por el mayor volumen secretorio de éstos enfermos.

PROSTAGLANDINAS COMO INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

A) ESTUDIOS EN ANIMALES

ROBERT, NEZAMIS, y PHILLIPS (1967), fueron los primeros que demostraron en perros una inhibición de la secreción gástrica tanto la basal como la estimulada por histamina y penta-

gastrina, tras la administración de Prostaglandina E_1 , E_2 , y A_1 , pero no así con la del tipo F_{2a} , dadas parenteralmente. De las tres primeras la Prostaglandina A_1 era la menos potente.

Al igual que veremos posteriormente en estudios humanos, éstas Prostaglandinas dadas oralmente no tenían ningún efecto sobre la secreción ácida del estómago, ya que no se absorben por la mucosa, puesto que son degradadas por las enzimas contenidas en ésta antes de que ejerzan su efecto.

Posteriormente otros autores han encontrado éstos mismos resultados, demostrando que la disminución de la secreción gástrica era dependiente de la dosis de Prostaglandina dada; NEZAMIS, ROBERT y STOWE (1971).

Resultados análogos se obtuvieron también en la rata, como pusieron de manifiesto ROBERT, NEZAMIS y PHILLIPS (1968).

El precursor de las Prostaglandinas el ácido araquidónico también inhibe la secreción en perros, CONOLLY, BIECK, PAYNE, ADKINS y OATES (1977), aunque es menos potente que la Prostaglandina E_2 , ya que parece que necesita convertirse antes en ésta.

B) ESTUDIOS HUMANOS

b₁) Prostaglandinas naturales

Las Prostaglandinas A_1 , E_1 , E_2 , en infusión intravenosa continua inhiben la secreción gástrica estimulada por la

histamina, (Pg A_1 , WILSON, PHILLIPS y LEVINE 1970), por la pentagastrina (Pg E_1 , CLASSEN, KOCH, BICKHARDT TOPF y DEMLING 1971) y NEWMANN (1975), así como la secreción basal: CLASSEN, KOCH, DEYHLE, WEIDENHILLER y DEMLING (1970). Sin embargo éstas dosis de Prostaglandinas producen efectos colaterales indeseables, más marcados con la E_1 que con la A_1 - náuseas, vómitos, diarreas-, si bien con la A_1 la inhibición fué menor.

Al igual que ocurría en el perro, la Prostaglandina F_{2a} dada intravenosamente no inhibe la secreción gástrica en el hombre: NEWMANN et al (1975).

Si se da oralmente, la Prostaglandina E_1 a una dosis de 10 a 40 μ g/kg de peso no inhibe la secreción gástrica inducida por la pentagastrina, según puso de manifiesto HORTON (1968), y además produce diarrea por alterar el flujo electrolítico del intestino.

Tampoco la Prostaglandina E_2 dada oralmente a una dosis de 2.5 a 4 mg / sujeto era capaz de inhibir la secreción basal: KARIM, CARTER, BHANA, y GANESAN (1973a), y lo mismo ocurre con la Prostaglandina A_1 per os.

Pero hoy día se sabe que la mucosa gástrica al igual que toda la intestinal contiene enzimas capaces de degradar a aquellas Prostaglandinas que se den por vía oral; PESKAR et al (1976).

Con el fin de evitar ésta degradación enzimática, hace escasamente 4 años que se ha logrado sintetizar derivados meti-

lados, que pueden darse por vía oral, ya que no son atacados enzimáticamente.

b₂) Derivados metilados

Son fundamentalmente tres:

- 15 (R) 15 metil Prostaglandina E₂ y su metiléster
- 15 (S) 15 metil Prostaglandina E₂ y su metiléster
- 16, 16 - dimetil Prostaglandina E₂ y su metiléster

Mientras que el preparado 15 (R) 15 metil Prostaglandina E₂ y su metiléster solo es activo por vía oral, el 15 (S) 15 metil Prostaglandina E₂ y el 16, 16-dimetil Prostaglandina E₂ y sus metilésteres además de por vía oral son también activos por vía intravenosa.

El 15(R) 15 metil Prostaglandina E₂ y su metiléster dado per os, disminuyen la secreción gástrica, tanto la basal como la estimulada por la pentagastrina, como lo han demostrado CARTER, KARIM, BHANA, y GANESAN (1973), y KARIM et al (1973a).

Asimismo cuando se da oralmente a las embarazadas a término, el 15 (R) 15 metil Prostaglandina E₂ y su metiléster, disminuyen la secreción gástrica basal sin producir excesivas contracciones uterinas; AMY, JACKSON, GANESAN, y KARIM (1973).

El 15 (S) 15 metil Prostaglandina E₂ metiléster, es como mínimo 5 veces más potente que el 15 (R) 15 metil Prostaglandina E₂ metiléster en disminuir la secreción gás-

trica según NYLANDER y ANDERSON (1974), y NYLANDER, ROBERT y ANDERSON (1974). Efectos secundarios leves como náuseas, borborigmo y diarrea, se notaron cuando se daba una dosis de 50 g/sujeto del preparado 15 (S) 15 metil Prostaglandina E₂, pero no se producían efectos secundarios cuando se daban dosis mucho mayores -200 g/sujeto- del derivado 15 (R) 15 metil Prostaglandina E₂ : KARIM et al (1973a).

Del mismo modo, el preparado 16,16 dimetil Prostaglandina E₂ y su metiléster dado oralmente, inhibe la secreción basal y la estimulada por la pentagastrina, según NYLANDER et al (1974), y también la estimulada por la histamina: WILSON, WINNAN, QUERTERMUS, TAO (1975).

Ya se ha intentado aplicar éste último compuesto en forma de capsulas de gelatina a voluntarios, e inhibía marcadamente la secreción gástrica estimulada por la histamina; WILSON et al (1976).

Tanto el 15 (S) 15 metil Prostaglandina E₂ metiléster, como el 16,16 dimetil Prostaglandina E₂ metiléster, son igual de fuertes en inhibir la secreción gástrica estimulada por la pentagastrina, NYLANDER et al (1974). Si éstos dos metilánálogos se dan directamente en el intestino, reducen menos la secreción gástrica, al contrario de lo que ocurre en el perro, ROBERT (1976). Las causas por las que en el hombre éstos metilánálogos dados intrayunalmente pierden su efecto, podría deberse a :

- Que las Prostaglandinas actuaran directamente sobre la

célula parietal del estómago.

- Los metilánálogos podrían ser metabolizados e inactivados en el intestino antes de que se pudieran absorber.
- Los metilánálogos podrían ser absorbidos mejor por el estómago que por el intestino.

Igualmente la secreción gástrica estimulada por comida rica en proteínas -en ulcerosos duodenales-, estaba fuertemente inhibida por el 15 (R) 15 metil Prostaglandina E_2 metiléster dado oralmente, así como por el 15 (S) 15 metil Prostaglandina E_2 según KONTUREK, KWIECIEN, SWIERCZEK, OLESKY, SITO y ROBERT (1976); lo mismo ocurre con el 16,16 dimetil Prostaglandina E_2 como han podido demostrar IPPOLITI, ISENBERG, MAXWELL, WALSH (1976).

Este último compuesto, fué más potente en inhibir la secreción gástrica que la dosis más potente tolerable de un anticolinérgico -probantine-; IPPOLITI et al (1976).

Con el 16,16 dimetil Prostaglandina E_2 , no se encontraron efectos colaterales a dosis de 1 g/kg de peso, a la vez que se prevenía el aumento de la gastrina en sangre producida normalmente por la comida en ulcerosos; IPPOLITI et al (1976).

Basándose en éstas tres propiedades, se han hecho estudios en enfermos con ulcera péptica para ver el grado de curación de éstas bajo la acción de éstos compuestos, investigaciones que resumimos a continuación.

PROSTAGLANDINAS Y ULCERA PEPTICA

El 15 (R) 15 metil Prostaglandina E_2 metiléster dado oralmente a dosis de 150 g/sujeto/4 veces día, a 10 enfermos con ulcera gástrica con dolor, logró una mejoría del dolor en comparación con un antiácido, así como un aumento del Ph gástrico; FUNG, KARIM y TYE (1974). También éstos mismos autores encontraron un aumento de la concentración de moco en las células epiteliales bajo el tratamiento con el derivado metilado. El control endoscópico tras 2 semanas de tratamiento en los 10 enfermos, demostró una curación completa en 3 casos, considerable en 6, y débil en uno. En el grupo control, -9 úlceras gástricas-, no se curó completamente ninguno, considerable en dos, y débil en 4. La diferencia era pues significativa. Los únicos efectos colaterales que se notaron fueron diarrea transitoria.

En otro estudio doble ciego, la Prostaglandina E_2 dada oralmente a ulcerosos gástricos, a dosis de 1 mg/4 días/2 semanas, logró un 42% de curaciones, mientras que en el grupo control solo se obtuvo un 14%. Esto es de gran interés, porque la Prostaglandina E_2 dada oralmente no inhibe la secreción gástrica!! KARIM et al (1973a). Parece que la Prostaglandina E_2 actuaría protegiendo la barrera gástrica por lo que se ha dado en llamar efecto citoprotectivo de las Prostaglandinas.

La Prostaglandina E_2 también inhibe las úlceras gástricas inducidas por los ácidos biliares; MANN (1975).

PROSTAGLANDINAS Y HEMORRAGIA GÁSTRICA

Los antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de la prostaglandin-sintetasa: aspirina, indometacina, fenilbutazona, ácido flufenámico etc., producen hemorragia gástrica por dos razones:

- a) Por una retrodifusión de iones H⁺ DAVENPORT (1965).
- b) Las prostaglandinas tienen un efecto vasodilatador de los capilares de la mucosa gástrica, y la inhibición de su síntesis por la aspirina etc., podría causar una isquemia local que llevaría a la necrosis y hemorragia.

El efecto vasodilatador de las Prostaglandinas sobre la circulación en la mucosa gástrica, podría ser:

- directo
- las Prostaglandinas disminuirían la respuesta de los capilares a las catecolaminas circulantes, y a la liberación local de noradrenalina.
- las Prostaglandinas inhibirían la liberación de Noradrenalina de las terminales simpáticas nerviosas; HEDQUIST (1976).

Por eso en las ratas, las ulceraciones causadas por la indometacina, se pueden prevenir con Prostaglandinas; ROBERT (1974).

También las hemorragias de la rata causadas por aspirina o ácido taurocólico, disminuyen si se añade previamente Prostaglandina E; CARMICHAEL, NELSON, RUSSEL, CHANDRA LYON y COCHRAN (1976). Esto es importante, porque la incidencia de hemorragias inducida por la aspirina se incre-

menta por la adición de ácidos biliares conjugados, como el taurocólico. SEMPLE, y RUSSEL (1975). Esto quiere decir que las Prostaglandinas tendrían un efecto protectorio contra los ácidos biliares.

CAPITULO 4

MECANISMO PATOGENETICO DE LA ACCION ANTI-SECRETORIA DE LAS PROSTAGLANDINAS

INTRODUCCION

Contrariamente a otros inhibidores de la secreción gástrica, las Prostaglandinas bloquean la secreción inducida por la mayoría de los estimulantes conocidos: histamina, gastrina, pentagastrina, vagal, agentes colinérgicos, comida, reserpina, colecistoquinina, bombesina y caruleina.

Esta falta de selectividad sugiere que las Prostaglandinas actúan como agentes protectivos, preservando a las células parietales de las diferentes formas de estimulación.

El efecto de las Prostaglandinas parece limitado a las células parietales, ya que las células productoras de pepsina no se afectan, porque la pepsina no disminuye tras dar Prostaglandina.

Aunque el mecanismo exacto por el que las Prostaglandinas inhiben la secreción gástrica no es conocido, se han planteado una serie de hipótesis:

- 1) Prostaglandinas y flujo sanguíneo del estomago
- 2) Prostaglandinas y estimulación vagal
- 3) Efecto local directo
- 4) Prostaglandina y barrera gástrica

- 5) Prostaglandina y jugo gástrico
- 6) Prostaglandina y gastrina
- 7) Prostaglandina y adenosin 3'-5' ciclico.

1) PROSTAGLANDINAS Y FLUJO SANGUINEO DEL ESTOMAGO

La Prostaglandina E_1 dada intravenosamente a perros disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa del estomago, como demostraron WILSON y LEVINE (1969 y 1972). Puesto que ésta disminución del flujo sanguíneo coincidía con una inhibición de la secreción gástrica, se pensó que lo primero - disminución del flujo sanguíneo -, era la causa, y la disminución de la secreción gástrica era el efecto.

Pero posteriormente otros estudios han demostrado que la relación entre el flujo sanguíneo y el grado de secreción se incrementa con la Prostaglandina E_1 , lo cual indica que las Prostaglandinas actúan primariamente sobre las células parietales, y que la disminución del flujo no es pues la causa, sino la consecuencia, siendo secundario a la inhibición de la secreción gástrica.

Es más, incluso se ha demostrado que la Prostaglandina E_1 es un potente vasodilatador de la circulación gástrica en el perro, WILSON et al (1972), así como lo es la Prostaglandina A_1 en la rata; MAIN y WHITTLE (1973). De todo esto se deduce que la Prostaglandina E_1 no inhibe la secre-

ción gástrica por disminuir previamente el flujo sanguíneo de la mucosa del estomago.

2) PROSTAGLANDINA Y ESTIMULACION VAGAL

Las Prostaglandinas no tienen actividad anticolinérgica, es decir que no inhiben la secreción gástrica por interferir con el vago. Esto se demostró porque:

- la Prostaglandina E_1 inhibía la secreción gástrica en bolsas gástricas denervadas del perro, como puso de manifiesto NEZAMIS et al (1971).
- la Prostaglandina E_1 inhibía in vitro la secreción gástrica de la mucosa gástrica denervada de la rana.

3) EFEECTO LOCAL DIRECTO

Las Prostaglandinas del tipo E perfundidas a través del lumen del estomago de la rata in vivo, a dosis de 0'5 - 1 g/Pg E_1 /minuto, inhibía la respuesta secretoria a la histamina, pentagastrina y a la estimulación vagal; RAMWELL y SHAW (1968).

Lo mismo ocurre con los derivados metilados dados oralmente en el perro: ROBERT, SCHULTZ, NEZAMIS, LANCASTER (1976) y también en el hombre: NYLANDER et al (1974).

Todo ésto sugiere un efecto local directo inhibidor de las Prostaglandinas sobre la célula parietal.

4) PROSTAGLANDINA Y BARRERA GASTRICA

Se ha demostrado que la aplicación local de altas concentraciones de 16,16 dimetil Prostaglandina E_2 en una bolsa de Heidenheim, rompe la barrera gástrica mucosa; O'BRIEN y CARTER (1975), pero no si se da intravenosamente.

Sin embargo éste efecto parece deberse a una irritación de la mucosa gástrica al ponerse en contacto con altas dosis de 16,16 dimetil Prostaglandina E_2 , ya que:

- la cantidad de 16,16 dimetil Prostaglandina E_2 que reduce la secreción gástrica en un 50% es 60 veces más baja que la dosis necesaria para romper la barrera gástrica.
- la barrera gástrica no se afecta cuando éste compuesto se da intravenosamente, aún a dosis 20 veces más alta que la necesaria para reducir la secreción gástrica en un 50%; O'BRIEN et al (1975).

Por todo ello puede decirse que el efecto antisecretorio de las Prostaglandinas no está relacionado con la retrodifusión de ión hidrógeno.

5) PROSTAGLANDINA Y JUGO GASTRICO

Si la Prostaglandina E_1 y E_2 inhibieran la secreción gástrica después de su liberación en el jugo gástrico, la

concentración de Prostaglandina E_2 -like debería aumentar en el jugo gástrico cuando la secreción es estimulada. Pero éste aumento de la concentración falla, debido a que aparentemente un mismo volumen de Prostaglandina se diluye en una mayor cantidad de jugo cuando éste es estimulado.

Por lo tanto parece improbable que la Prostaglandina E_2 inhiba la secreción gástrica por el simple hecho de pasar al jugo gástrico.

6) PROSTAGLANDINA Y LIBERACION DE GASTRINA

El 15 (R) 15 metil Prostaglandina E_2 metiléster dado oralmente a voluntarios humanos incrementa el Ph del jugo gástrico por encima de 7, y al mismo tiempo hace aumentar los niveles de gastrinemia. Esto se explica porque al aumentar el Ph, disminuye la acidez del jugo gástrico que baña la mucosa del antro del estomago, y ésto es un estímulo para la liberación de gastrina.

Pero como ha demostrado IPPOLITI et al (1976), cuando se estimulaba la secreción gástrica con comida en sujetos normales y con ulcera, los niveles de gastrina sérica disminuían si previamente se daba cualquiera de los tres derivados metilados Prostaglandinicos. Si bien ésta disminución de la gastrina sérica no explica la acción antisecretoria de las Prostaglandinas, puede actuar como factor coadyuvante en la actividad antisecretoria de éstos compuestos.

7) PROSTAGLANDINA Y AMP_c

Existen considerables evidencias de que las Prostaglandinas y el AMPcíclico están relacionados entre sí en el control de diversos aspectos de la función celular.

Según un esquema aceptado, el AMPcíclico formado en la célula sirve como mensajero de un estímulo externo -un estímulo hormonal-, a los efectores intracelulares. Se cree que las prostaglandinas modularían ésta respuesta actuando sobre el sistema adenil-ciclasa.

Sin embargo antes de entrar a comentar las interrelaciones Prostaglandina/AMPcíclico, veamos cuales son los pilares básicos que actúan sobre el proceso de secreción gástrica:

- 1) Histamina
- 2) Adenilciclasa
- 3) AMPcíclico
- 4) Prostaglandinas

7.1) HISTAMINA

Es un compuesto que actúa localmente, como regulador. No se encuentra en la sangre normalmente, pero si por ejemplo en el choque anafiláctico que viene a ser un envenenamiento masivo por histamina.

La histamina es -podríamos decir- un mensajero local de célula a célula, dentro de una misma zona. Es semejante en su función a la acetilcolina.

[La histamina se acumula en las células histaminicas -los histaminocitos-, que están muy cerca de las células efectoras.

La célula efectora en éste caso la célula parietal tiene receptores para la histamina. Estos histaminocitos de la mucosa gástrica no han sido identificados, pero se cree que existen. La histamina una vez que ha concluido su acción, es destruida rápidamente.

La histamina parece ser la vía final común a las células parietales, puesto que los H_2 bloqueadores de los receptores, -burimide, metiamide, cimetidina-, inhiben todas las formas de secreción gástrica. CODE (1977).

Pero la histamina no debe ser la única vía de estimulación, aunque sí la más importante, ya que no entra en la cabeza que la naturaleza ponga a disposición de un mecanismo tan importante una sola sustancia.

La gastrina parece ser que actúa a través de la histamina liberándola de los histaminocitos, ya que SOLL y WOLLEN (1977) han demostrado que la histamina es necesaria en preparaciones de células aisladas para que la gastrina ejerza su efecto.

Ver figura 4-1.

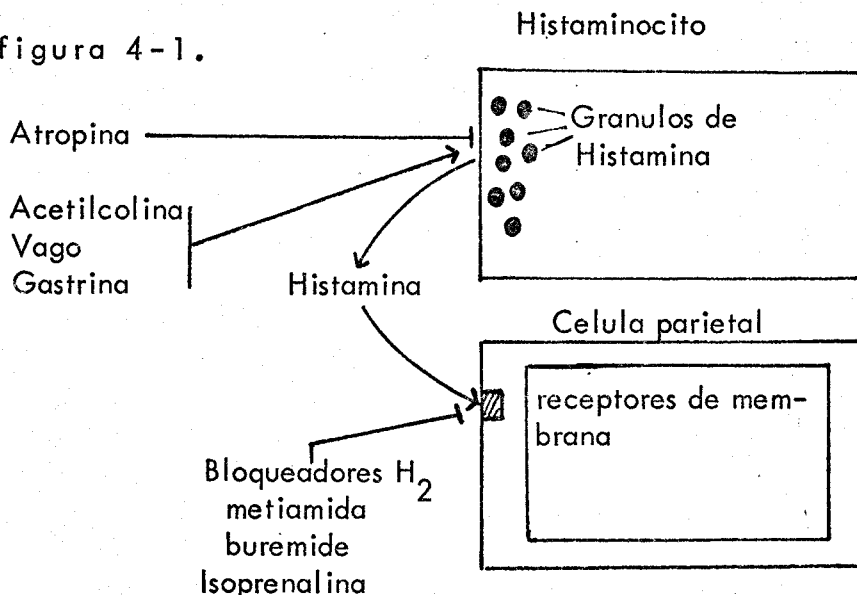


Figura 4-1
Modo de acción
de la histamina
y de los anti-
secretos gástricos

7.2) PROSTAGLANDINA Y SISTEMA ADENILCICLASA/AMPc

En 1958 RALL Y SUTHERLAND mientras estudiaban el efecto hiperglucémico de la epinefrina y del glucagón, aislaron un compuesto pequeño estable al calor que era capaz de estimular la glucogenolisis. Este compuesto fué identificado por éstos autores como el 3' 5' adenosin monofosfato ciclico (AMPc), y pronto se estableció que éste nucleótido servia como mediador intracelular del efecto glucogenolitico del glucagón y de la norepinefrina.

Desde entonces se ha establecido que éste nucleótido servia como mediador intracelular del efecto glucogenolitico del glucagón y de la epinefrina.

El AMPc interviene en la regulación de muchos procesos, como síntesis hormonal, liberación de hormonas, activación e inactivación enzimática, síntesis del DNA/RNA, agregación celular, crecimiento celular, permeabilidad celular, secreción etc.

El nivel celular del AMPc depende de la actividad de las enzimas que regulan su síntesis y degradación, así como de los factores responsables de su liberación en el fluido extracelular.

La adenilciclase enzima que cataliza la formación del AMPc procedente del ATP, se localiza en la membrana plasmática de muchas células animales, así como dentro de ciertas fracciones membranosas -retículo sarcoplásmico-.

El AMPc se genera en la superficie interna de la membrana celular. Una de las características más importantes de la adenilciclase en las células de mamíferos, es su capacidad de responder a un estímulo hormonal.

En algunos casos, tan solo una hormona activa la adenilciclase en un tejido, ej: la ACTH en la adrenal; en otros tejidos, como ocurre en la célula grasa, son muchas las hormonas que ejercen éste efecto: glucagón, ACTH, TSH, etc.

Se ha propuesto que la adenilciclase localizada en la membrana celular tiene diversos componentes, que serían según KIMBERG (1974):

- Un sitio en la superficie externa de la membrana celular que sirve como receptor o sitio de acoplamiento hormonal. La especificidad de éstos sitios es la que haría que haría que el tejido discriminara entre varias hormonas.
- Un sitio catalítico en la superficie interior de la membrana celular, que es la que ataca al ATP y genera AMPc.
- Por último habría un sitio intermedio o acoplador -transductor que transfiere el mensaje de la hormona unida al receptor a la unidad catalítica.

Ver figura 4-2.

La adenilciclase puede ser estimulada o inhibida por diversas sustancias:

- estimulada: por el alcohol y las Prostaglandinas. Se ha demostrado que el etanol a una concentración de menos de un

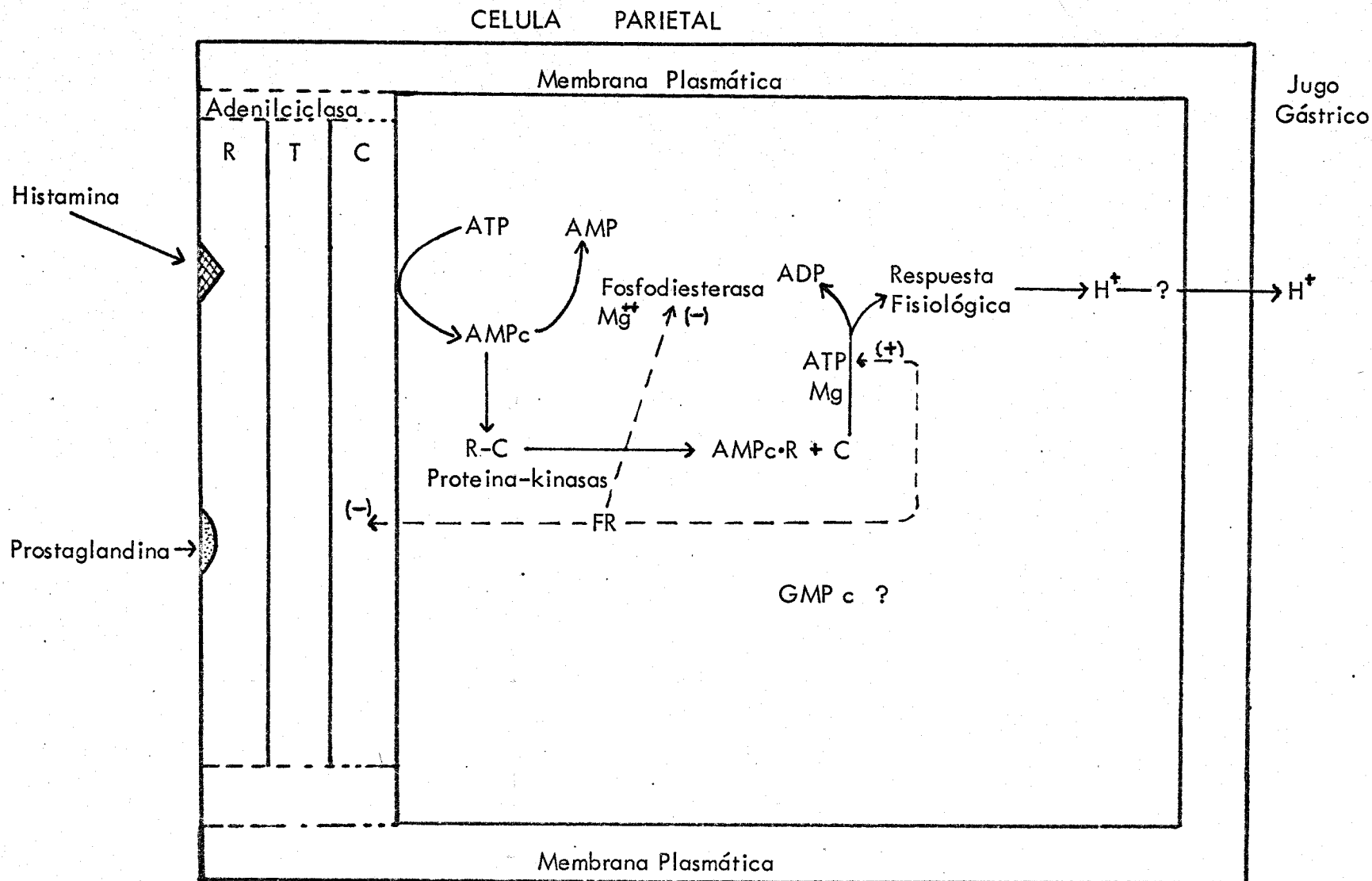


FIGURA 4-2: La adenilciclase se compone de tres partes: R=unidad receptora, que lleva los receptores para diferentes estímulos. C=unidad catalítica, que transforma el ATP en AMPcíclico, y T=unidad intermedia que acopla RyC. El AMPc formado actúa sobre las proteínas - kinasas, rompiendo sus dos unidades RyC, dejando libre ésta última que es la que realiza la respuesta fisiológica.

5%, aumenta la concentración del AMPc en la mucosa del cuerpo gástrico humano in vitro, porque estimula la adenilciclase. Sin embargo a una concentración mayor de un 5%, no estimulaba la adenilciclase; KARPA - NEN, KWIECIEN, SWIERCZEK, OLESKY, SITO Y ROBERT (1976).

En lo que respecta a la Prostaglandina se ha demostrado que incrementa la actividad de la adenilciclase en la mucosa gástrica del cerdo guineano (PERRIER Y LASTER (1970)). La Prostaglandina E₂ incubada con células parietales de la mucosa gástrica del perro, también incrementaba la adenilciclase.

- inhibida: por diversos fármacos, como la Clorpromazina, litio, alloxan, ouabaina etc.

Como puede observarse en el esquema de la figura 4-2, la fosfodiesterasa es la enzima que degrada el AMPc en 5' AMP. La fosfodiesterasa es una enzima dependiente de Mg. La fosfodiesterasa a su vez podría ser inhibida por metilxantinas (teofilina, papaverina etc.), cafeína, pumomicina, diazóxido, ATP, citrato y pirofosfato. El citrato podría actuar como quelante del Mg. La fosfodiesterasa puede ser estimulada por el imidazol, el ácido nicotínico, y la insulina. Si bien se sabe que la fosfodiesterasa es la única enzima fisiológica conocida que termina directamente con la actividad del AMPc, nuestros conocimientos sobre ella son escasos, en parte porque es un compuesto difícil

de separar y de purificar. ¿Quién regula a su vez a la fosfodiesterasa? Es probable que el otro nucleótido cíclico, el GMPc (Guanosin monofosfato cíclico) pueda controlar la fosfodiesterasa del AMPc, y con ello el nivel de degradación del AMPc; pero también entra en el terreno de la hipótesis, el que sea el propio AMPc el que controle su producción dentro de la célula, estimulando o no la fosfodiesterasa a manera de feedback. Pero todas éstas son hipótesis que no se han podido demostrar.

Siguiendo con el esquema de la figura 4-2, pasemos a comentar las proteínas-kinasas.

¿? → Parece ser que una vez formado el AMPc, activa unas enzimas llamadas proteínas-kinasas, que a su vez constan de dos partes: una unidad reguladora "R", y una unidad catalítica "C". En condiciones normales dichas dos unidades están inactivas, y tan solo cuando el AMPc se une a la unidad reguladora, queda libre y activada la otra unidad, la catalítica, que usando como sustrato al ATP realiza la respuesta fisiológica; PANITZ (1974). La unión del AMPc a "R", debilitaría la unión entre R y C, y lo mismo hace el sustrato; ver figura 4-3.

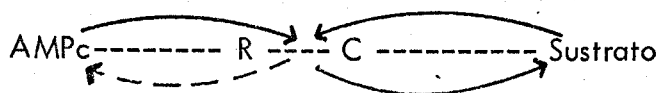


Figura 4-3: La unión del AMPc a las proteínas-kinasas desdobra sus dos componentes R y C. R=unidad reguladora, y C= unidad catalítica. El sustrato también actúa con un mecanismo feed-back sobre la unión. Tomado de PANITZ (1974).

Como puede observarse en la figura 4-2, existe una sustancia demostrada en los adipocitos y denominada FR = Feedback-regulator, que podría actuar sobre la unidad catalítica de la adenilciclase, sobre la fosfodiesterasa, y sobre la unidad catalítica de las proteínas - kinasas, según HO, RUSSELL Y ASAKAWA (1975)

7.3) ADENILCICLASA EN DIFERENTES ESPECIES ANIMALES

Anfibios

Los primeros indicios de que el AMPcíclico intervenía en la secreción gástrica, proceden de los experimentos de HARRIS, NISON y ALONSO (1969), los cuales demostraron que la histamina y la metilxantina añadida a la mucosa gástrica de la rana *Pipiens* aislada in vitro, estimulaban la secreción ácida. Del mismo modo la adición de AMPc al medio, aumentaba la secreción. Por el contrario el imidazol inhibía éstas funciones.

Posteriormente se vió que la histamina y la pentagastрина subcutánea aumentaba la concentración de AMPc intracelular al mismo tiempo que aumentaba la secreción gástrica. HARRIS et al (1969).

Otros grupos de investigadores han encontrado en la mucosa gástrica del fundus del estómago del *Necturus* (anfibio), una adenilciclase sensible a la histamina y a la pentagastрина; NAKAJIMA(1971), así como a la acetilcolina: RAY (1974).

También se ha demostrado que éste sistema de la adenilciclase se encuentra localizado en la membrana de las células oxínticas (RAY 1974).

Roedores

Al igual que en los anfibios el estómago de la rata perfundido con AMPcíclico, producía mayor secreción, RAMWELL et al (1968), y éste efecto se potenciaba si se añadía además teofilina, que inhibe la fosfodiesterasa.

También en la rata se encuentra un ritmo circadiano de la secreción gástrica en relación con el contenido intracelular de AMPc, situándose el mayor pico a medianoche; DOMSCHKE, CLASSEN Y DEMLING (1972).

Como ha demostrado DOMSCHKE et al (1973), la adición de histamina a ratas, incrementaba el contenido de AMPc intracelular en la mucosa gástrica dependiendo de la dosis de histamina añadida. Pero éstos experimentos no han sido posteriormente demostrado por otros autores: THOMPSON, CHANG y JACOBSON (1977).

No solo en la rata, sino también en otros animales, como en el conejo, cerdo guineano, gato, se ha encontrado una adenilciclase sensible a la histamina: DOUSA y CODE (1974), PERRIER et al (1970), SUNG, JENKINS, BURNS, HACKENS, SPENNEY, SACHS y WIEHELHAUS (1973).

Al igual que la secreción ácida, el aumento de la adenil-

ciclasa producido por la histamina es inhibido cuando se da H_2 -bloqueadores (metiamida), como ha puesto de manifiesto DOUSA et al (1974).

Como se ve también en la figura 4-2, el Fluoruro sódico incrementa los niveles basales de adenilciclasa, incremento que no es inhibido por los bloqueadores de los H_2 -receptores, de lo que se deduce que el fluoruro sódico actúa solo sobre la parte catalítica del sistema adenilciclasa, mientras que la histamina solo lo hace sobre la parte receptora. Por eso cuando se dan H_2 -receptores, la secreción inducida por la acetilcolina y por la pentagastrina se inhibe; BEAVEN (1976).

En resumen podemos decir que tanto la gastrina, penta-gastrina así como la acetilcolina - vago -, estimulan la adenilciclasa y por tanto la secreción ácida en los roedores por intermedio de la histamina, ya que la secreción deja de producirse cuando se agotan los depósitos de histamina.

Las Prostaglandinas E_1 , E_2 , A_1 , A_2 , aumentan la adenilciclasa de la mucosa gástrica de la rata, hecho que se contradice con lo anteriormente expuesto, ya que las Prostaglandinas son inhibidores de la secreción, mientras que la histamina es estimulante; y si ambas estimulan la adenilciclasa, como puede explicarse el que una sea estimulante y la otra inhibidora? Pudiera ocurrir que cada uno de éstos compuestos activara dos adenilciclasas distintas, una que estimularía la secreción, y otra que la inhibiría. Pero éstas son simplemente hipótesis pendientes de confirmación.

Perro

Los resultados en éste animal son muy contradictorios, ya que algunos autores como LEVINE (1977), han demostrado que los estimulantes de la secreción ácida: pentagastrina, histamina, urecolina, no incrementaban el contenido de AMPcíclico intracelular en la mucosa del cuerpo del estomago. En cambio otros investigadores como SOLL (1977), si lo han demostrado.

También THURSTON (1977) pone de manifiesto que las Prostaglandinas del tipo E incrementan el contenido de AMPcíclico intracelular y disminuye el del GMPcíclico.

Hombre

Los resultados son también contradictorios, ya que: MERTZ, MANN y JAHR (1971) ponen de manifiesto que el AMPcíclico en infusión intravenosa aumentaba la secreción basal -gástrica-. En cambio LEVINE et al (1966), no obtienen éstos resultados.

La inyección de Pentagastrina subcutánea no incrementaba la concentración de AMPcíclico en el estomago del hombre; DOMSCHKE et al (1974). Sin embargo esto no descarta la posibilidad de que el AMPcíclico participe en la secreción ácida gástrica, ya que las elevadas dosis de pentagastrina pudieran activar de alguna forma la fosfodiesterasa que enmascara el incremento del AMPcíclico.

En resumen podemos decir que es muy probable que el AMPc intervenga de alguna forma en el proceso de secreción gástrica,

bien para estimularla, -lo que hasta ahora parece lo más probable-, o bien para inhibirla. Sobre el AMPcíclico, intervienen muchos factores, siendo uno de ellos las Prostaglandinas. Estas estimulan el sistema adenilciclase, y por consiguiente los niveles de AMPcíclico intracelular, y ello de alguna forma todavía no explicada, disminuye la secreción gástrica.

PROSTAGLANDINAS Y GMPc

El efecto de las Prostaglandinas sobre el GMPcíclico (guanosin monofosfato cíclico), que es el único otro nucleótido cíclico conocido en la naturaleza, empieza ahora a estudiarse.

Se ha demostrado que el GMPcíclico está incrementado en el fundus de la mucosa gástrica del perro después de la estimulación vagal: EICHORN, SALZMANN, y SILEN (1974). Sería interesante el ver si las Prostaglandinas disminuyen los niveles basales de GMPcíclico.

AMER (1972 y 1974) ha propuesto que el AMPc inhibiría la secreción, y el GMPcíclico la estimularía.

CAPITULO 5

HIPOTESIS DE TRABAJO

Si como se expuso en el capitulo segundo, las Prostaglandinas dadas oralmente -los derivados metilados-, o bien por via parenteral -los preparados naturales-, son capaces de disminuir la secreción gástrica, cabe suponer que un déficit de Prostaglandinas en la mucosa del cuerpo del estomago en hombres, seria responsable -directa o indirectamente de un aumento de la secreción gástrica-.

Es decir que una disminución de las Prostaglandinas por la causa que sea, crearia un estado de hipersecreción mantenida que podria llevar o no a un estado ulceroso.

En el capitulo cuarto se expuso también que el AMP ciclico interviene en la secreción gástrica, aunque no está claro si es para aumentarla o para disminuirla.

Si por otra parte la Prostaglandina E activa la adenilciclase e incrementa de ésta forma los niveles de AMP ciclico intracelular, habrá que suponer que en éste caso concreto el AMPciclico disminuye la secreción gástrica, ya que la Prostaglandina si que lo hace.

Entonces en un déficit de Prostaglandina E en la mucosa del cuerpo del estomago del hombre se produciria una situación inversa, es decir, que no se activaria la adenilciclase, disminuiria la concentración de AMPciclico intracelular, y aumentaria la secreción llegando a un estado hiperclorhidrico.

En el esquema de la figura 5-1, se representa la situación normal que hipotéticamente ocurre en una célula parietal de la mucosa del cuerpo del estómago. Se ve como la Prostaglandina activa la adenilciclase, y de ésta forma se genera AMPcíclico a partir del ATP, que se degrada por la fosfodiesterasa a 5'-AMP. El AMPcíclico inhibiría la secreción de una forma hasta ahora desconocida, pero hipotéticamente podría ocurrir que fuera el ATP el que diera energía suficiente a las mitocondrias para que salieran los iones H^+ . Tanto más ATP habría -y por tanto más salida de iones H^+ -, cuanto menos activada esté la adenilciclase, cosa que ocurre en un déficit de Prostaglandinas. Ver figura 5-2.

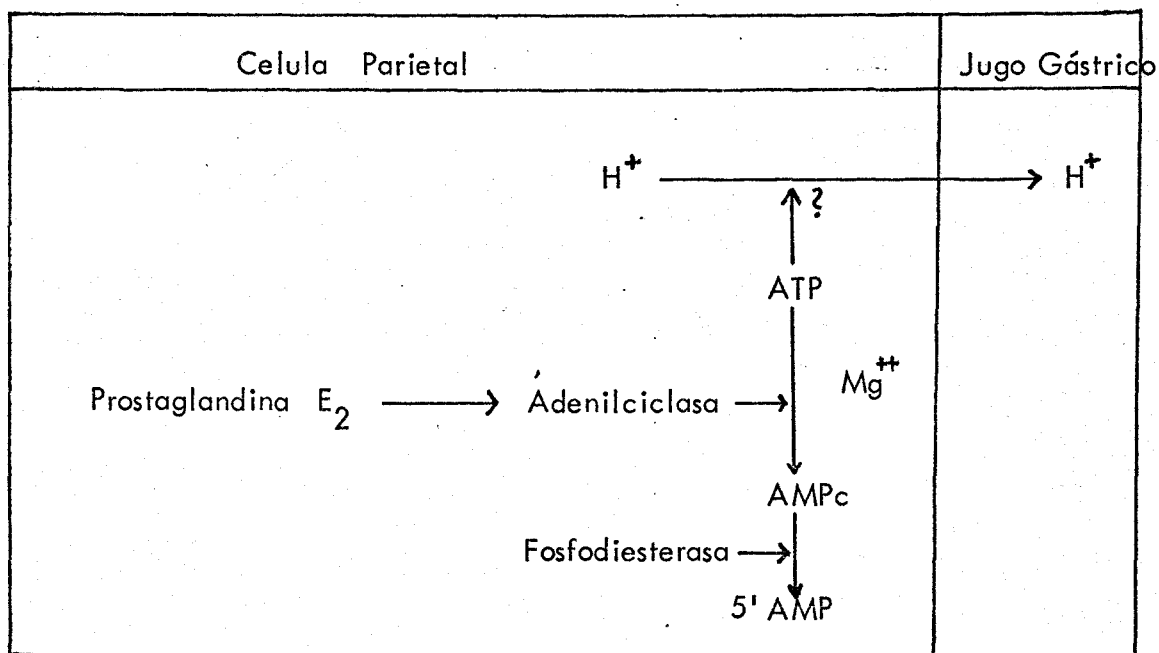


FIGURA 5-1: En situación normal, la Prostaglandina E_2 estimula la adenilciclase, la cual transforma el ATP en AMPc, siendo pues éste mecanismo una especie de freno para la salida de iones H^+ , ya que habría menos energía para tal bombeo, ya que el ATP disminuye.

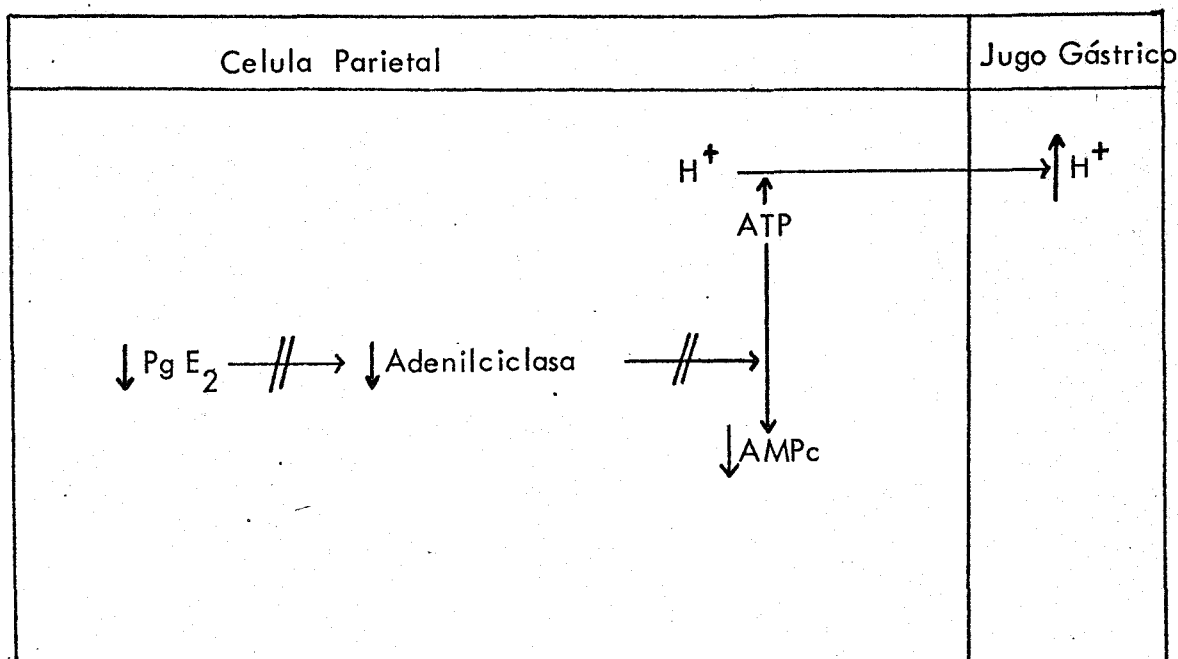


FIGURA 5-2: En la hipersecreción gástrica -hiperclorhidria-, el déficit de Prostaglandina E_2 provoca la no activación de la adenilciclasa, y ello lleva a un acúmulo de ATP y a una disminución de AMPc. El acúmulo de ATP lleva -mayor energía?-, a un mayor bombeo de iones H fuera de la célula, produciendo una hipersecreción.

Teoría del déficit de Prostaglandinas como causa de la hipersecreción gástrica

Con lo expuesto anteriormente pretendemos demostrar que:

A) EN NORMALES

En los sujetos normales, habría un equilibrio entre los factores estimulantes de la secreción gástrica, representados en último término por la histamina, y los inhibidores de dicha secreción, siendo uno de éstos las Prostaglandinas. Ver figura 5-3.

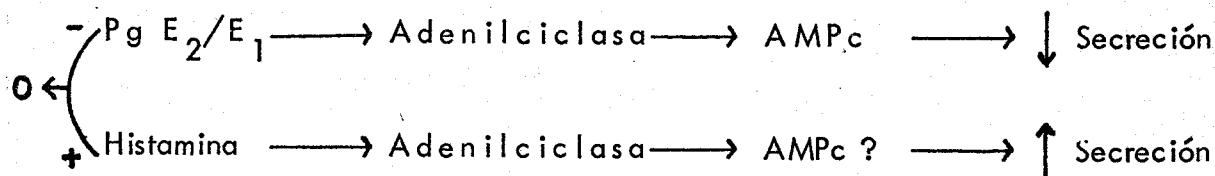


Figura 5-3:

Hoy en día no se sabe con certeza si la histamina estimula la secreción a través del AMPc o bien a través del GMPc. En nuestra hipótesis pretendemos demostrar que entre ambos compuestos existe un equilibrio.

B) EN LA HIPERSECRECIÓN

Si partimos de los conceptos antes expuestos, un déficit primario de las Prostaglandinas por la causa que sea, originará un desequilibrio de ésta balanza, siempre que la otra parte permanezca intacta. Ver figura 5-4.

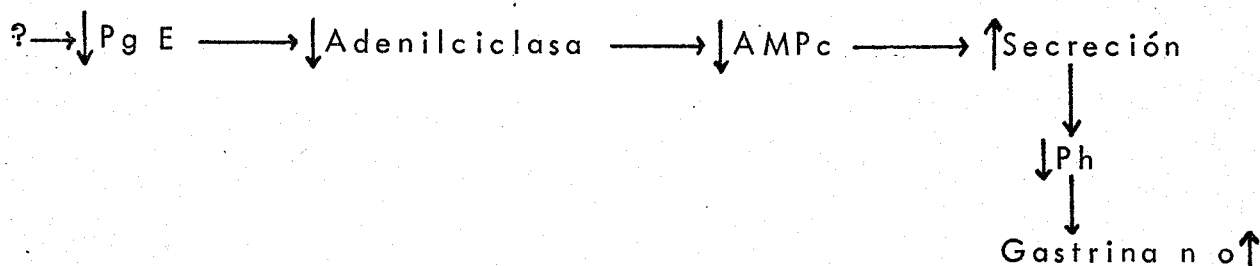


FIGURA 5-4: En la hipersecreción se produciría hipotéticamente una disminución de Prostaglandina, y entonces no se activaría la adenilciclase y el AMPc disminuiría. Ello llevaría a un acúmulo de ATP, lo que produciría un acúmulo de energía que sacaría más iones H fuera de la célula, creándose así una hipersecreción. Esto disminuiría el Ph que frenaría la secreción de gastrina. Sin embargo ésta puede estar aumentada en el caso de que los ulcerosos duodenales tengan roto el feed-back Ph/gastrina.

RESUMEN

Con éste trabajo se pretende demostrar que en los ulceros duodenales y en los estados hiperclorhidricos existe un déficit de Prostaglandina E en la mucosa del cuerpo del estomago, asi como una disminuci3n del AMPciclico.

Se correlacionar3n los valores obtenidos con los niveles de secreci3n 3cida del estomago (BAO y PAO), asi como con los niveles de Gastrina.

CAPITULO 6

MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS PARA LA DISTRIBUCION DE ENFERMOS

Los enfermos objeto de ésta investigación fueron clasificados en grupos, según la patología de la mucosa gástrica de que fueran portadores.

Para diagnosticar dicha patología, se practicaron:

a) Gastroduodenoscopias

A todos los enfermos se le hizo una esofagogastroduodenoscopia, con gastroduodenoscopio de fibra de vidrio, modelo Olympus GIF D₂ o D₃. Todas las gastroscopias se realizaron estando el enfermo en ayunas, y sin haber sido sometido a ningún tipo de premedicación, en particular aspirina o indometacina.

Las tomas de biopsia tanto para el estudio histológico como para ésta investigación se realizaron siempre con el mismo tipo de pinzas -marca Olympus-; para el estudio histológico se tomaron biopsias del duodeno, bulbo, antro y cuerpo del estomago. Las tomas de biopsia para la determinación del AMPc, y de la Prostaglandina E, fueron de 4 por enfermo, y todas ellas sacadas del cuerpo del estomago.

La media del peso de las biopsias de 7 enfermos, medidas con una balanza de precisión, fué de 22 mg por cada 4

biopsias, por lo que el peso de cada una de ellas es de 5 mg aproximadamente.

Una vez obtenidas las biopsias, se introdujeron en tubos de propileno, y seguidamente se congelaron a -30 a -40 grados y almacenadas hasta su homogeneización.

Durante las gastroscopias, el Ph del jugo gástrico se midió del jugo aspirado con un papel de viraje.

El estudio histológico de las preparaciones obtenidas, fué realizado por el Prof. Remmele del Instituto Patológico de la ciudad de Wiesbaden.

b) Estudio de la secreción gástrica

Fué realizado calculando la secreción basal (BAO), y la estimulada (PAO= Peak acid output) con pentagastina (Gastrodiagnost Merck^R) a una dosis de $6\mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso, subcutánea.

Los niveles basales de BAO normales fueron de $5\text{meq}/\text{h}$, y los niveles de PAO normales oscilaron entre 10 y 30 meq/h.

Según éstos tres criterios, gastroduodenoscopia, histología y del estudio de la secreción ácida del estomago, se clasificaron los enfermos en 6 grupos, que se relatan a continuación.

DISTRIBUCION DE LOS ENFERMOS

GRUPO 1

Sujetos normales

numero: 31

gastroscofia: normal

secreción gástrica: normal, es decir BAO 5 meq/h, y
PAO entre 10 y 30 meq/h, solo 16 casos.

histologia: duodeno, antro, y cuerpo del estomago normal o con débil gastritis crónica superficial inespecifica.

GRUPO 2

Enfermos con ulcera duodenal

numero: 14

gastroscofia: ulcera duodenal

secreción gástrica: solo realizado en 8 casos, 5 patológicos con un PAO mayor de 30 meq/h, y 3 normales.

histologia: ulcera duodenal. Gastritis crónica superficial inespecifica del cuerpo del estomago, o bien sin normal en algunos casos.

GRUPO 3

Enfermos con hipersecreción (hiperclorhidria), sin ulcera.

numero: 18

gastroscofia: normal. Ph entre 1 y 2.

secreción gástrica : PAO 30 meq/h, BAO 5meq/h solo en 5 casos.

histología: normal o gastritis crónica superficial inespecífica.

GRUPO 4

Enfermos con gastritis crónica atrófica

numero: 15

gastroscopia: sospecha de gastritis crónica atrófica.
la sangre producida por las biopsias no se hematiniza. Ph entre 6 y 7.

histología: Gastritis crónica atrófica en el cuerpo y/o antro.

GRUPO 5

Enfermos con ulcera de estomago

numero: 10

gastroscopia: ulcera de estomago. Ph entre 2 y 6.

secreción gástrica :no se realizó en ningún enfermo.

histología: ulcera benigna de estomago. En el cuerpo del estomago, gastritis crónica superficial inespecífica o bien normal.

GRUPO 6

Enfermos con estomago operado (Billroth)

numero: 9 (2 BI, y 7 BII)

gastroscopia: ulcus de anastomosis solo en tres casos, los demás normales.

secreción gástrica: no se realizó en ningún enfermo

histología: gastritis crónica superficial del resto del estomago.

DETERMINACION DE LA GASTRINEMIA

Obtención de plasma

A todos los enfermos en ayunas se les sacó de 2 a 4 cm³ de sangre con un tubo de vacío que contenía EDTA (etilén diamino tetraacético). Tras una hora de reposo, se centrifugó, y el plasma se congeló a -20 -30 grados, hasta la determinación de gastrina.

Radioinmunoensayo

La determinación de gastrina se realizó mediante radioinmunoensayo usando un kit comercial con anticuerpos de conejo, contra el hecadecimalapéptido (gastrina I). La gastrina radioactiva estaba marcada con I¹²⁵. El periodo de incubación fué de 1/2 hora a 37 grados, seguidos de 2 1/2 a 5 grados. La separación de las fracciones unidas y libres se realizó con carbón activado. Las determinaciones se hicieron por duplicado.

El contaje se realizó en un contador de rayos gamma durante 1 minuto, midiéndose el sobrenadante que llevaba el anticuerpo unido al antígeno.

La curva standard, así como los valores de los enfermos fueron calculados automáticamente por una computadora

Alphatronic Diehl, usando el método Spline -logaritmico- de aproximación. El resultado final se expresó en pg/mg de tejido. pg=picogramo.

La curva "media standard de la gastrina se encuentra representada en la figura 6-1, de la página siguiente.

PREPARACION DE LAS BIOPSIAS PARA LA DETERMINACION DE PROSTAGLANDINA Y AMPc

Las biopsias congeladas, 4 por enfermo, fueron homogeneizadas en un cristal homogeneizador con 2 ml de Bufer "A" frio, durante 3 a 5 minutos. El Bufer "A" estaba formado por:

$\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ ----- 0.02 M

PO_4HNa_2 ----- 0.072 M

Cl_2Mg ----- 0.004 M

EDTA ----- 0.001 M

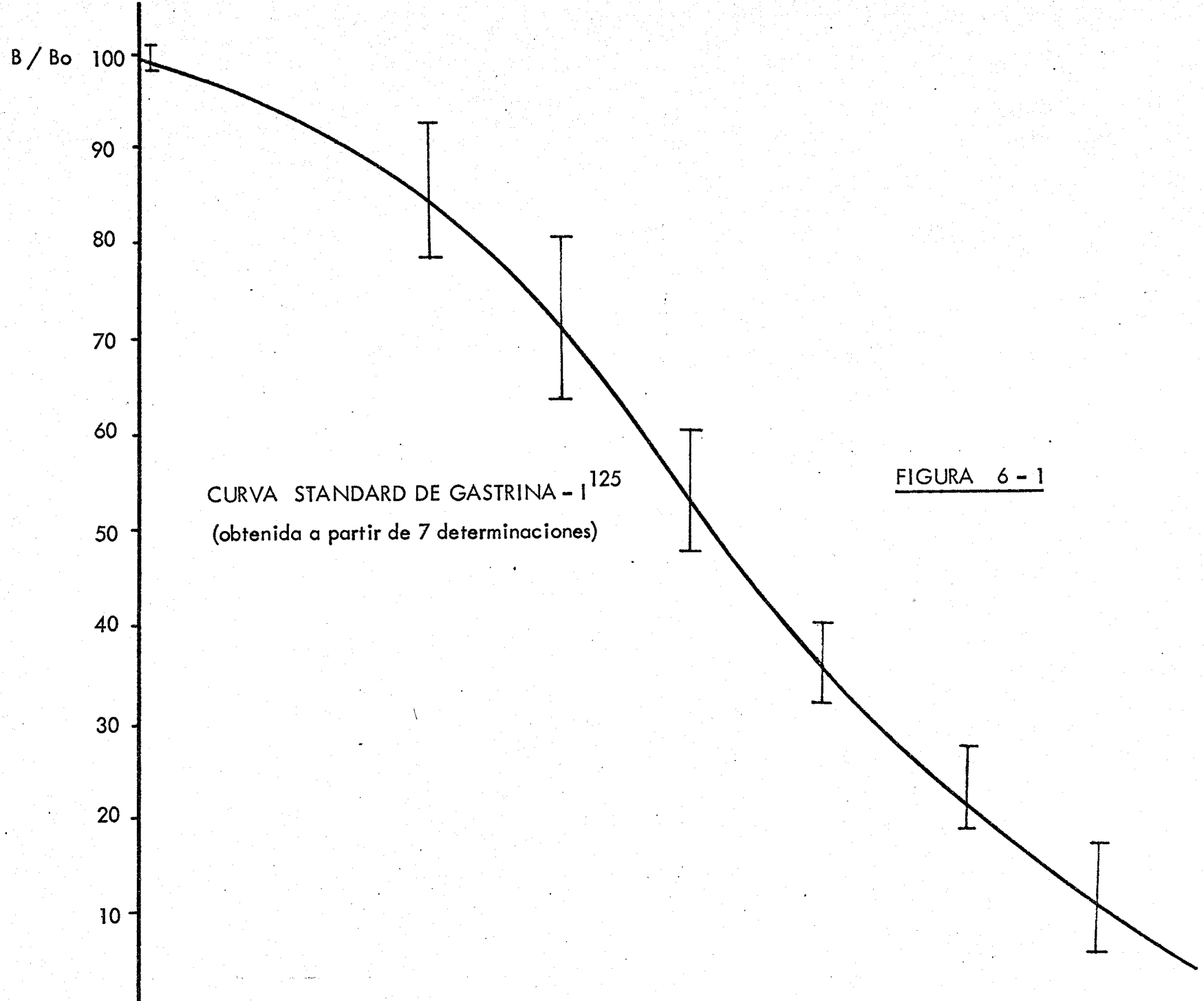
bMercaptoetanol -- 0.01 M

Ph = 7.4

El EDTA y el b Mercaptoetanol sirven para bloquear la actividad enzimática de la Prostaglandindehidrogenasa que degrada la Prostaglandina, y de la fosfodiesterasa que hace lo propio con el AMPciclico; PESKAR y PESKAR (1976).

La hogeneización se realizó en un baño de agua fria con hielo, a una temperatura de 2 grados. Después el homogeneizado se depositó en tubos de vidrio que se pusieron

4°C



CURVA STANDARD DE GASTRINA - I¹²⁵
(obtenida a partir de 7 determinaciones)

FIGURA 6 - 1

en agua hirviendo durante un minuto para degradar definitivamente las enzimas. Acto seguido se centrifugó el homogeneizado durante 20 minutos a $2680 \times g$ en una centrifugadora a 0 grados.

Tras la centrifugación el sobrenadante se depositó en tubos de policarbonato y se añadieron de nuevo 2 ml más de Bufer "A", a cada tubo, con lo que la dilución final fué de 1:4. $100 \mu\text{l}$ de ésta solución fué la que se usó para el radioinmunoensayo.

RADIOIMMUNOENSAYO DE PROSTAGLANDINA E_1

Prostaglandina E_1 standard

Fué suministrada por "Serva", 1 mg liofilizado. La concentración final usada por nosotros para el radioinmunoensayo fué de $200 \text{ pg}/100 \mu\text{l}$, hasta $0 \text{ pg}/100 \mu\text{l}$, (curva standard).

Prostaglandina E_1 radioactiva

Fué obtenida de la firma "New England Nuclear" marcada con H^3 :

$\text{Pg } E_1 (5,6 - H^3 N)$ net 344, con una actividad específica de $89'5 \text{ Ci}/\text{mmol}$. Puesto que se suministra con etanol al 70% para una mejor estabilización, se procedió a evaporar el etanol en una cámara de vacío aproximadamente 1/2 hora.

Puesto que la Prostaglandina E_1 marcada con H^3 suele degradarse y llenarse de impurezas, practicamos una cromatografía en capa fina, usando como solventes ácido acético glacial 3 ml., benceno cristalizante 60 ml., y dioxano 30 ml.

El raspado de una zona de 1 por 1 cm., en la cromatografía de capa fina -numerada-, se depositó en sucesivos tubos de contaje a los que se añadieron 10 ml de un líquido de contaje especial.

El contaje en un contador de rayos b, puso de manifiesto una elevada actividad (164.755 cpm) en un solo numero, y solo de 1700 cpm en otros pocos. Estos últimos representaban las impurezas que por termino medio eran de 2'5 a 3 %. Ver figura 6-2 y 6-3.

Capa fina	1	Pg E ₁ radioactiva
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
	7	
	8	
	9	
	10	
	●	

FIGURA 6-2 :

Cromatografía de capa fina de la Pg E₁, a la que se raspa diversos cuadrillos, para medir su radioactividad después y demostrar así el grado de impureza.

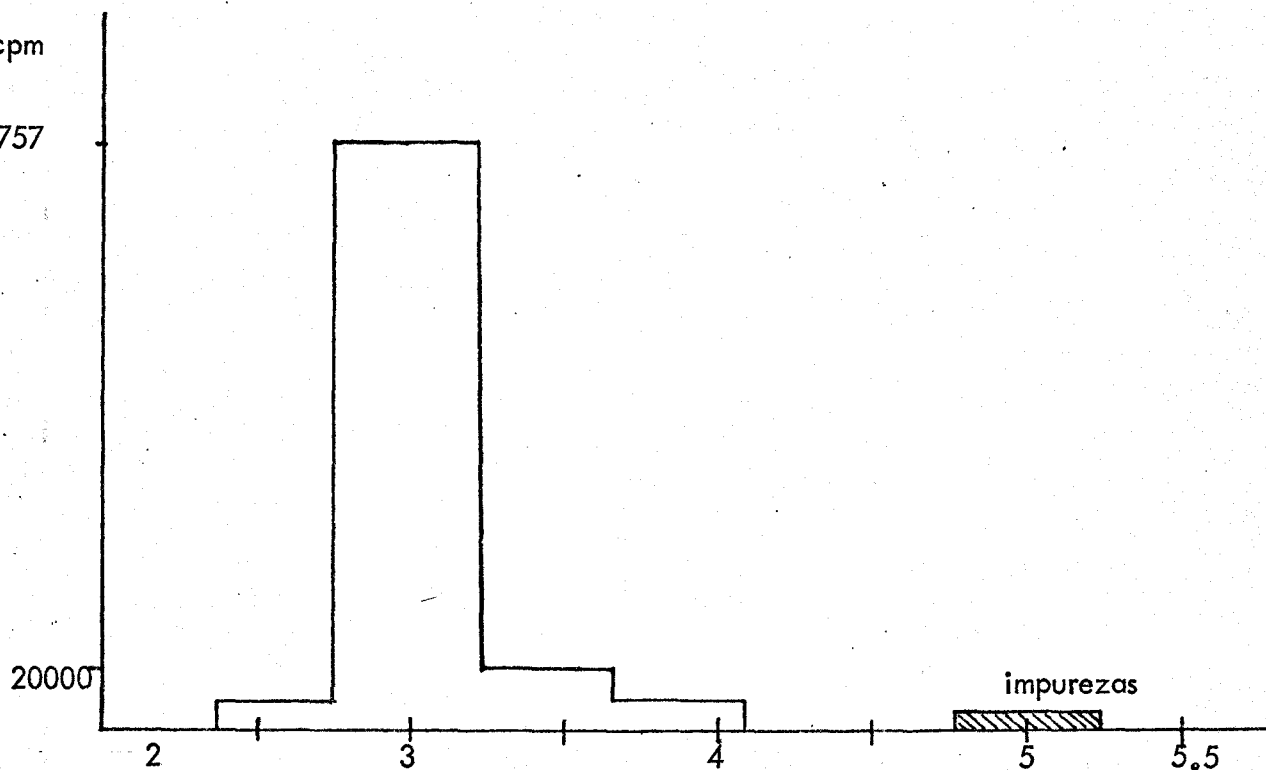


FIGURA 6-3 : Radiocromatograma de las partículas obtenidas en la cromatografía de capa fina de la figura anterior. El grado de impurezas representaba 3000 cpm, = 3%.

Puesto que el grado de impurezas era muy bajo, no hubo necesidad de repurificar la Pg E₁ marcada.

Anticuerpo anti-Prostaglandina E₁ —

Suministrados por la firma Fresenius. El antígeno para la obtención del anticuerpo era el Pg E₁ - BSA aplicado a la oveja. El anticuerpo fué diluido con el Bufer "B" que se detallará posteriormente.

La reacción cruzada con la Pg E₂ es de un 15 %. Con las demás Prostaglandinas es despreciable, según se aprecia en

la tabla 6 -1.

Pg	E ₁	-----	100 %
Pg	E ₂	-----	15 %
Pg	F _{1a}	-----	0'18 %
Pg	A ₁	-----	0'10 %
Pg	F _{2a}	-----	0'047 %
Pg	A ₂	-----	0'030 %
Pg	B ₁	-----	10 ⁻⁵ %
Pg	B ₂	-----	10 ⁻⁵ %

Tabla 6 -1: Reacción cruzada de la Prostaglandina E₁ con las demás Prostaglandinas, para B/Bo= 0'5. Tomada del Instituto Pasteur.

BUFER "B"

El empleado por nosotros se componia de:

- Fosfato sódico 0'1 M
- ClNa 0'9 %
- N₃Na 0'1 %
- Gelatina 0'1 % Ph = 7'4

El N₃Na actua como bactericida, mientras que la gelatina es un compuesto muy importante en éste Bufer, ya que

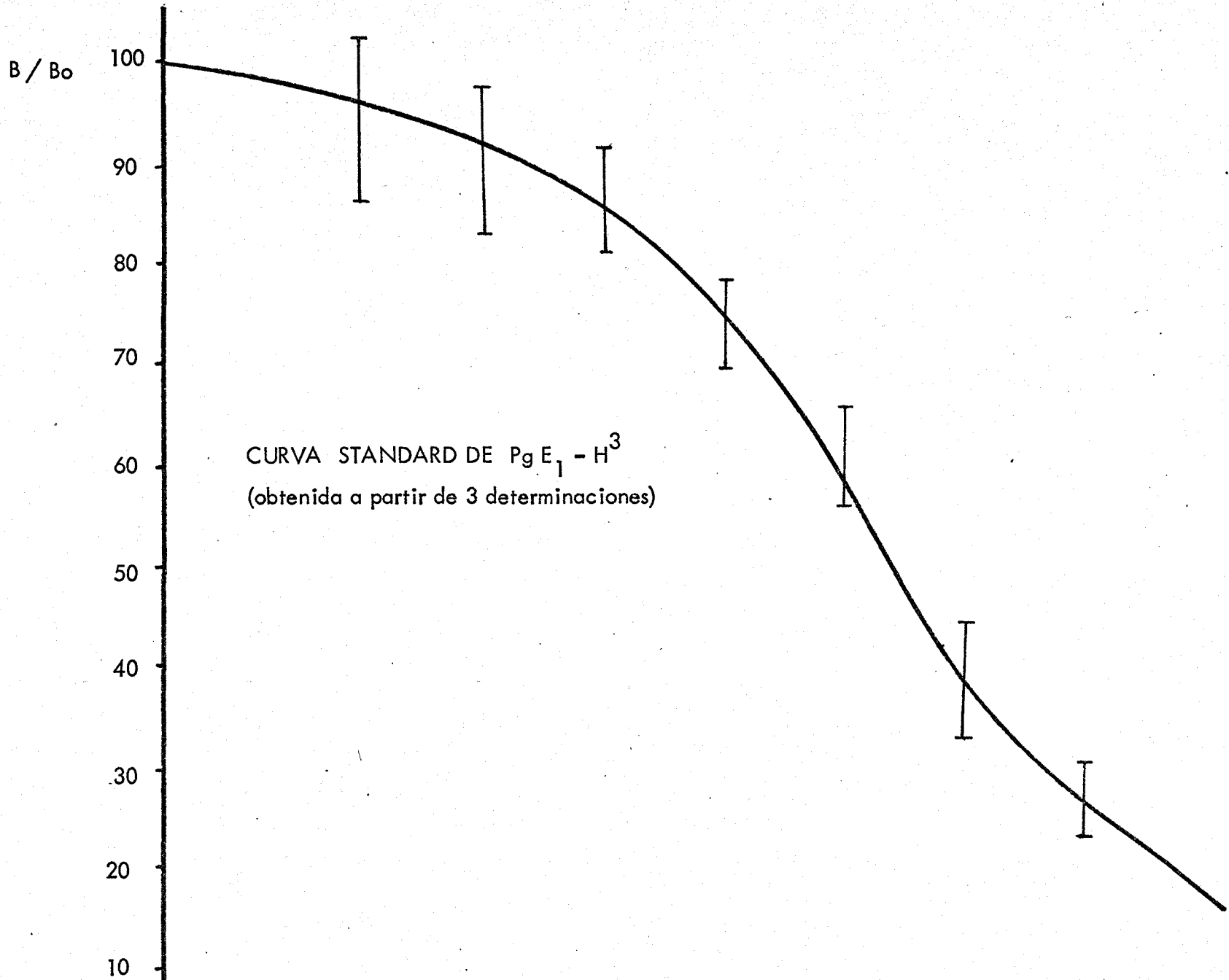


FIGURA 6 - 4

tiene dos misiones:

- a) impedir la absorcion del anticuerpo a las paredes del tubo.
- b) evita la separación del complejo Antígeno-Anticuerpo cuando se añade Carbón-dextrano. Calbiochem-information(1973).

Todas las determinaciones se hicieron por duplicado, y la separación de la fracción unida de la libre, se realizó con carbón dextrano diluido 1:2 con el Bufer "A". El contaje de la radioactividad se realizó en un contador de rayos b durante 5 minutos. El resultado final se expresó en picogramos/mg.

La desviación standard y la media de las curvas standard del radioinmunoensayo se representa en la figura 6-4.

DETERMINACION DE AMP ciclico

Al igual que la gastrina se realizó con un kit comercial.

AMPc standard

Las concentraciones usadas por nosotros fué de 25 pmol/100 μ l hasta 0 pmol/ 100 μ l.

AMPc radioactivo

Estaba marcado con I¹²⁵ (0'75 μ ci)

Anticuerpo anti-AMPc

Obtenido del conejo

Bufer del AMPc

Formado a expensas de acetato sódico con un Ph de 6'2. /

no tiene capacidad de tampon
↓

Incubación

La incubación se realizó estando una noche en el frigorífico a 4 grados, y la separación se obtuvo con un segundo anticuerpo obtenido de la oveja.

El contaje se realizó en un contador gamma durante 1 minuto.

La media de la curva standard del AMPcíclico se representa en la figura 6-5.

Los resultados del AMPcíclico obtenidos en picomoles/mg, se pasaron a picogramos por mg, multiplicando por 328 cada valor, puesto que un picomol de AMPcíclico es 328 picogramos.

21

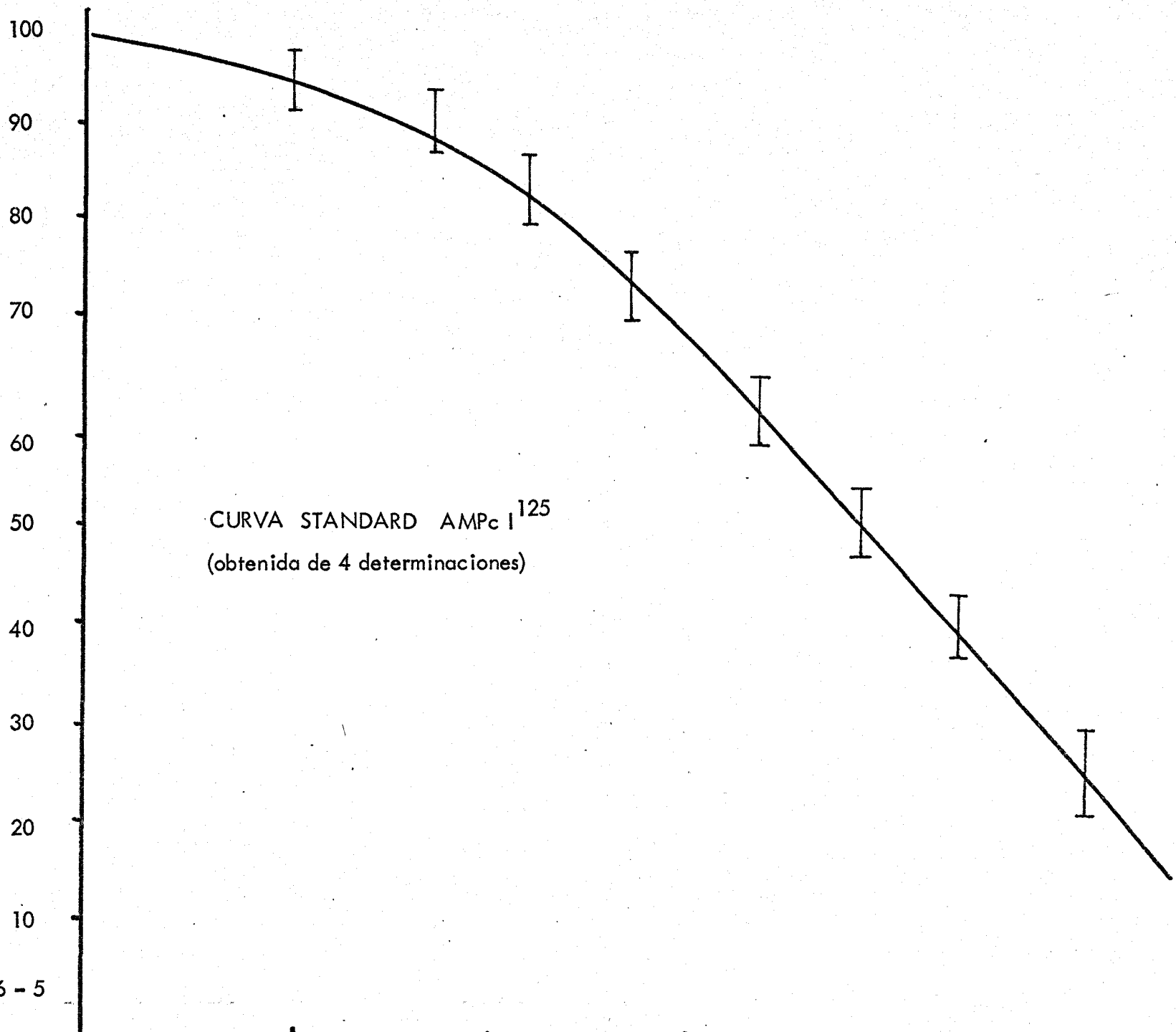


FIGURA 6 - 5

CAPITULO 7RESULTADOS

Seguidamente repasamos los resultados obtenidos en las tres determinaciones - gastrina, Prostaglandina E₁ y AMP ciclico-; el valor medio y la desviación típica 1, se calcularon con una computadora Alpatronic de la casa DIEHL, según la siguiente formula:

$$\text{valor medio } \bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

$\sum \bar{x}$ = suma de todos los valores
n = numero de pruebas

$$\text{Desviación típica } 1 = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x}-x)^2}{n-1}}$$

La probabilidad de que una muestra fuera significativa, se calculó según BANCROFT (1966), con la formula siguiente:

$$D_s = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{\left(\frac{\text{Std}_1}{n}\right)^2 + \left(\frac{\text{Std}_2}{n}\right)^2}}$$

Este valor que representa la diferencia de las desviaciones standard, se bus-

có en unas tablas standard para calcular "y" que representa aquella area de la curva de Gaus, que se aleja del punto medio. Entonces $P = 2 (0.5 - y)$, que es la probabilidad de que una muestra sea significativa.

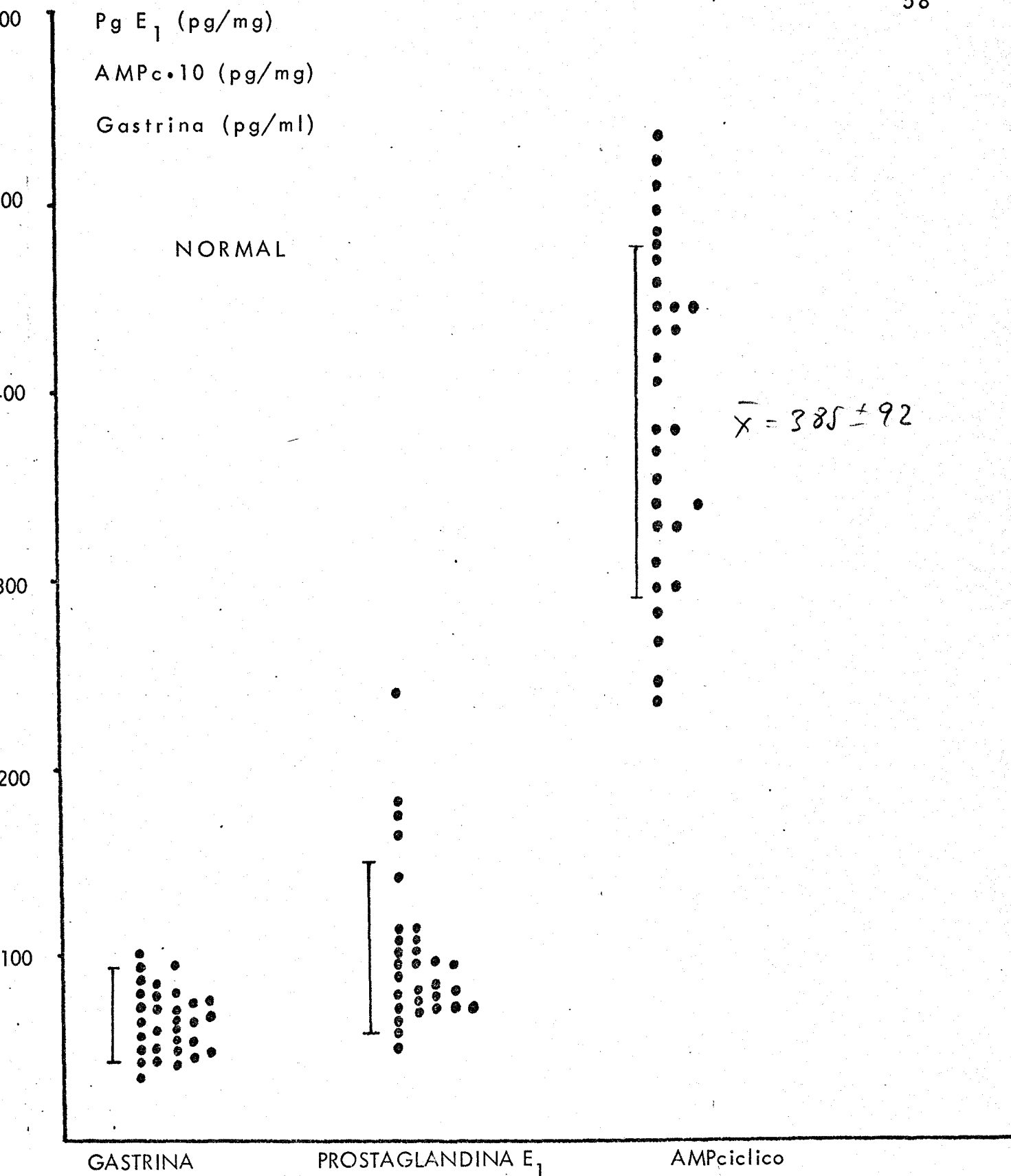


Figura 7-1: Concentración de Prostaglandina E₁ y de AMP cíclico en la mucosa del cuerpo del estomago en sujetos normales, correlacionados con los niveles de gastrinemia basal.

Pg E₁ (pg/mg.)

AMPc•10 (pg/mg)

Gastrina (pg/ml)

2500

500

400

300

200

100

ULCERA DUODENAL

Imposible

↑ 2589

$\bar{X} = 88 \pm 30$

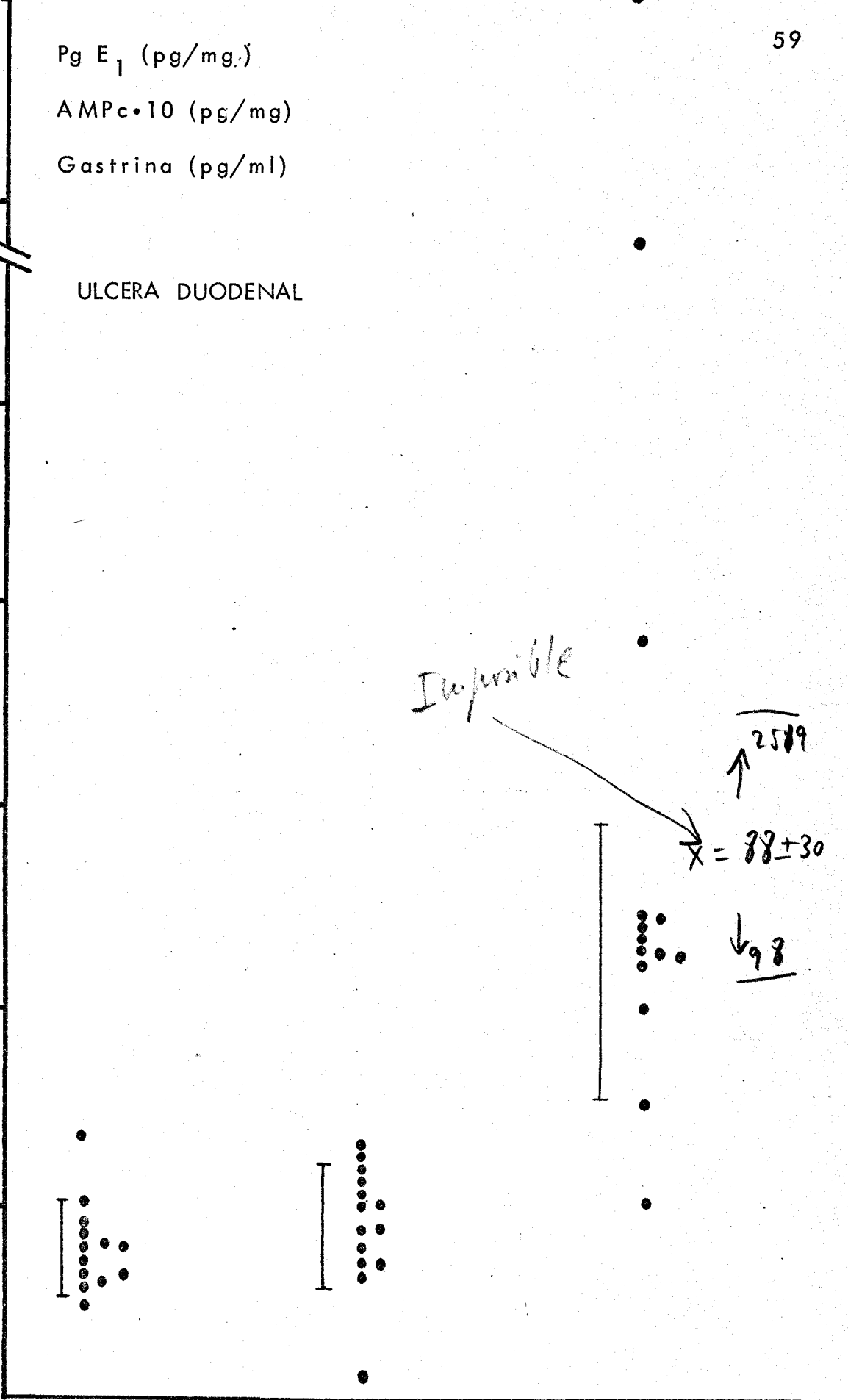
↓ 98

Figura 7-2: Prostaglandina E₁ y AMPc en el cuerpo del estomago, relacionados con los valores de gastrina.

GASTRINA

PROSTAGLANDINA E₁

AMPciclico



GRUPO 1

Enfermos normales.

- valores de gastrinemia basal : oscilarón entre 35 y 100pg/ml, siendo el valor medio $\bar{X} = 67$, y la desviación Std 1 de 23'2.
- valores de Pg E₁ en la mucosa del cuerpo del estomago: oscilaron entre 55 y 240 pg / mg de tejido, aunque la mayoría de los sujetos estaba comprendidos entre 55 y 114 pg/mg (25 casos = 83'3 %). Solo 5 casos estaban entre 114 y 240. La desviación media fué de 44'2 y el valor medio de 103'8. Ver figura 7-1.
- valores de AMPciclico: estaban situados entre 235 y 540 pg 10 /mg de tejido, siendo la media de 385'3, y la desviación standard de 92'7. Ver figura 7-1.

GRUPO 2

Enfermos con ulcera duodenal. Ver figura 7-2.

- valores de gastrinemia basal: oscilarón entre 45 y 132 pg/ml, siendo el valor medio de 78'5, y la desviación típica de 22'1. Los valores no fueron significativos, ya que la P=0'23.
- valores de Prostaglandina E₁ en el cuerpo del estomago: Oscilaron entre 11'6 y 128 pg/mg. El valor medio fué de 88'6, y la desviación típica de 30'5. Valores no significativos, ya que la P=0'19.
- niveles de AMPciclico: entre 98'4 y 2519 pg.10 /mg de tejido. El valor medio fué de 88'6, y la desviación típica de

Indicador : ver figura 7.2

30'5. Los valores son muy significativos, ya que $P < 0'0002$

GRUPO 3

Enfermos con hipersecreción sin ulcera. Ver figura 7-3.

- valores de gastrinemia basal: oscilaron entre 32 y 120 pg / ml, con una desviación típica de 23, y un valor medio de 63'7. Resultados no significativos, puesto que $P = 0'68$.
- valores de Prostaglandina E_1 en la mucosa del cuerpo: estaban comprendidos entre 1 y 111 pg / mg. El valor medio era de 28'7, y la desviación típica de 25'7. La $P = 0'0002$ altamente significativa.
- niveles de AMPcíclico: entre 70 y 420 pg • 10 / mg. El valor medio era de 278'5, y la desviación típica de 59'1. $P = 0'0002$ muy significativo.

Control: $\bar{x} = 385 \pm 82$

Grupo 3: $\bar{x} = 278 \pm 59$

GRUPO 4

Enfermos con gastritis crónica atrófica. Ver figura 7-4.

- valores de gastrinemia basal: oscilaron entre 54'3 y 904'2 pg / ml. El valor medio era de 308'8 y la desviación típica de 270'2. $P = 0'0004$ muy significativo.
- niveles de Prostaglandina E_1 en el cuerpo del estomago: entre 1 y 112. El valor medio de 46'7 y la desviación típica de 41'7. $P = 0'0002$ muy significativo.
- valores de AMP cíclico: entre 110 y 700 pg / mg. Valor

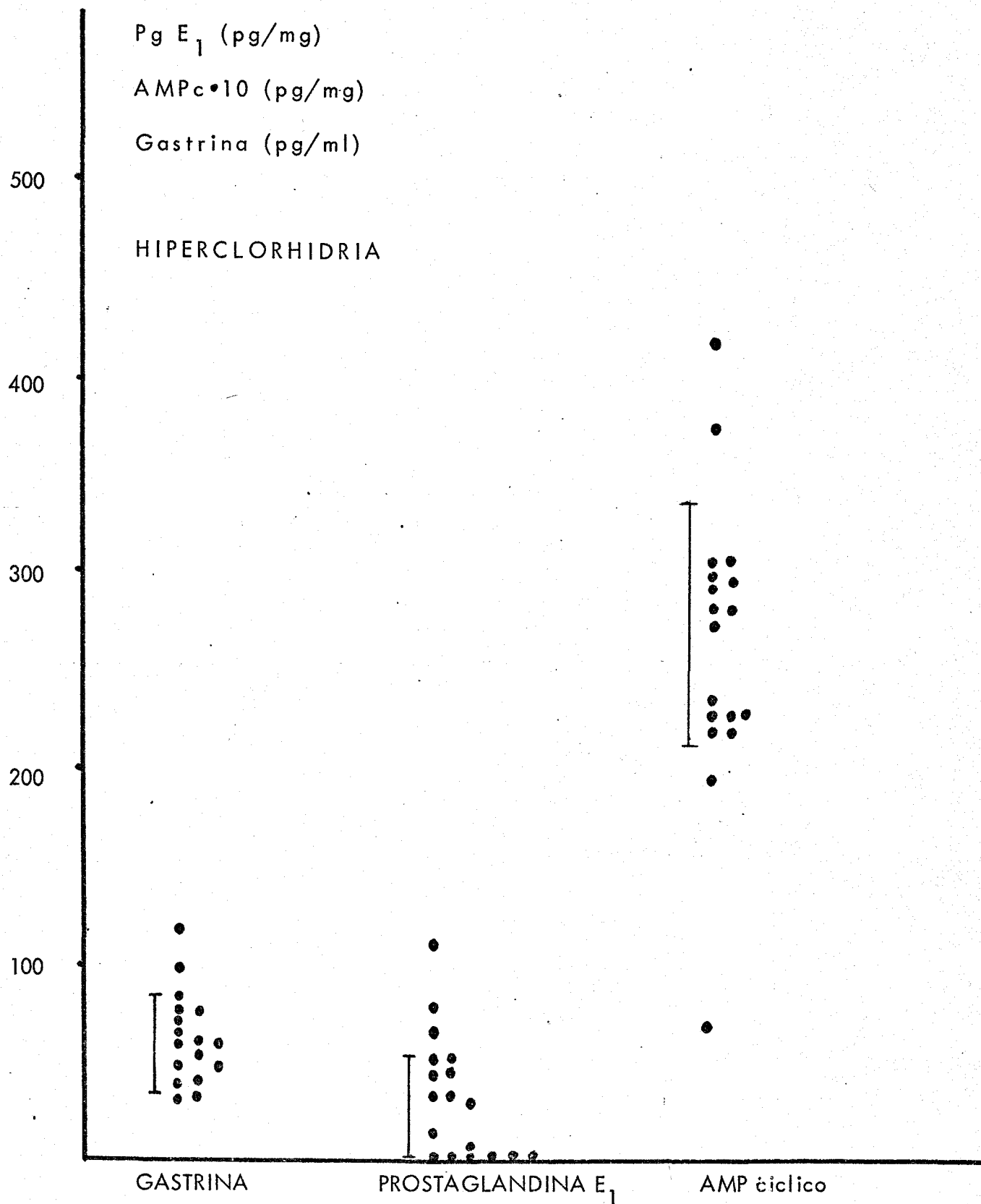


Figura 7-3: Prostaglandina E₁ y AMPcíclico en el cuerpo del estomago de enfermos con hipersecreción sin ulcera. A la izquierda los valores de gastrina plasmática.

GASTRITIS CRONICA ATROFICA

Pg E₁ (pg/mg)
 AMPc•10 (pg/mg)
 Gastrina (pg/ml)

700

500

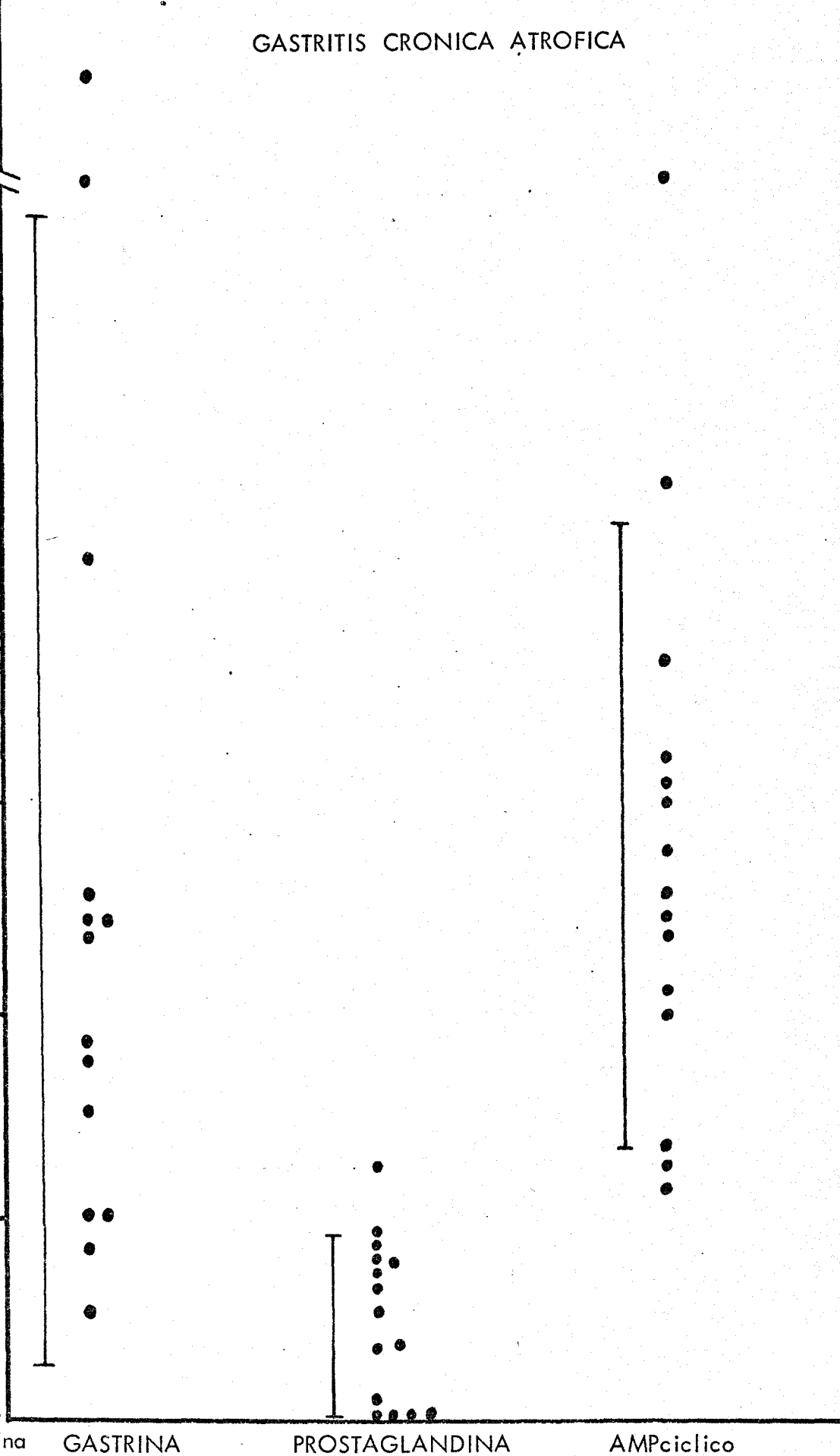
400

300

200

100

Figura 7-4: Prostaglandina E₁ y AMPc en el cuerpo del estomago de enfermos con gastritis cronica atrófica. A la izquierda los niveles de gastrina plasmática



GASTRINA

PROSTAGLANDINA

AMPciclico

medio de 283'1 y desviación típica de 150'7. $P = 0'016$ menos significativo.

GRUPO 5

Enfermos con ulcera de estomago. Ver figura 7-5.

- valores de gastrinemia basal : entre 40 y 116 pg / ml. El valor medio de 72'1, y la desviación típica de 21'1. $P = 0'92$ no significativa.
- valores de Prostaglandina E_1 : oscilaron entre 1 y 116. Valor medio de 47, y desviación típica de 41'4. $P = 0'0004$ altamente significativo.
- valores de AMPcíclico: se situaron entre 55'7 y 255'8 pg / mg. El valor medio de 129'5 y la desviación típica de 52'0. $P < 0'0002$ altamente significativa.

GRUPO 6

Enfermos con estomago operado (B I o B II). Ver figura 7-6.

- valores de gastrina basal: estaban comprendidos entre 20 y 86 pg / ml, siendo el punto medio de 46'3, y la desviación standard de 19'4. $P = 0'007$ muy significativo.
- valores de Prostaglandina E_1 en el cuerpo del estomago: lo obtenido oscilaba entre 1'6 y 48 pg / mg. El valor medio era de 18 y la desviación típica de 15. $P < 0'0002$ también muy significativo.

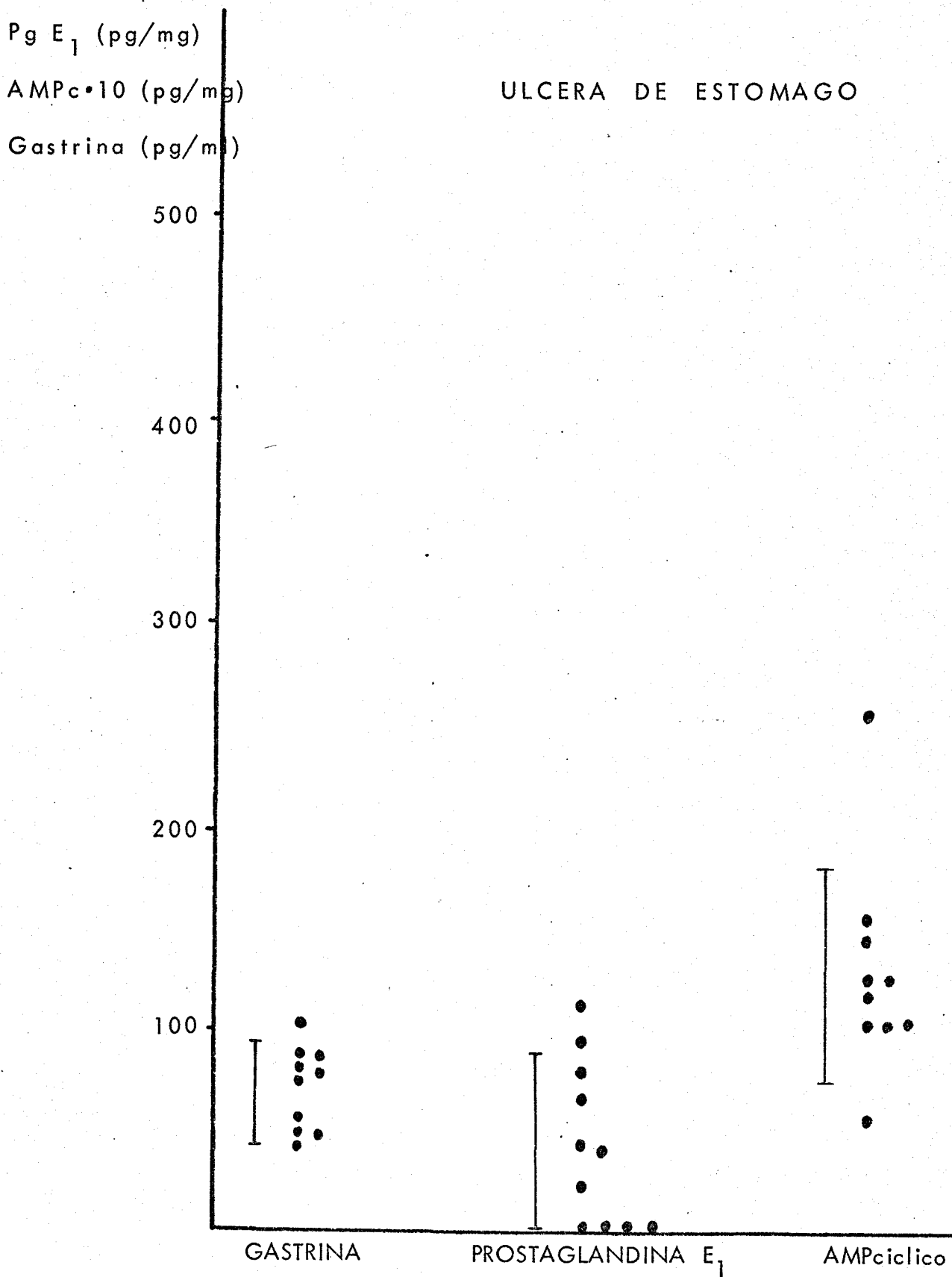


Figura 7-5 : Concentración de Prostaglandina E₁ y de AMPciclico en el cuerpo del estomago, comparados con los niveles de gastrina basal. Enfermos con ulcera de estomago.

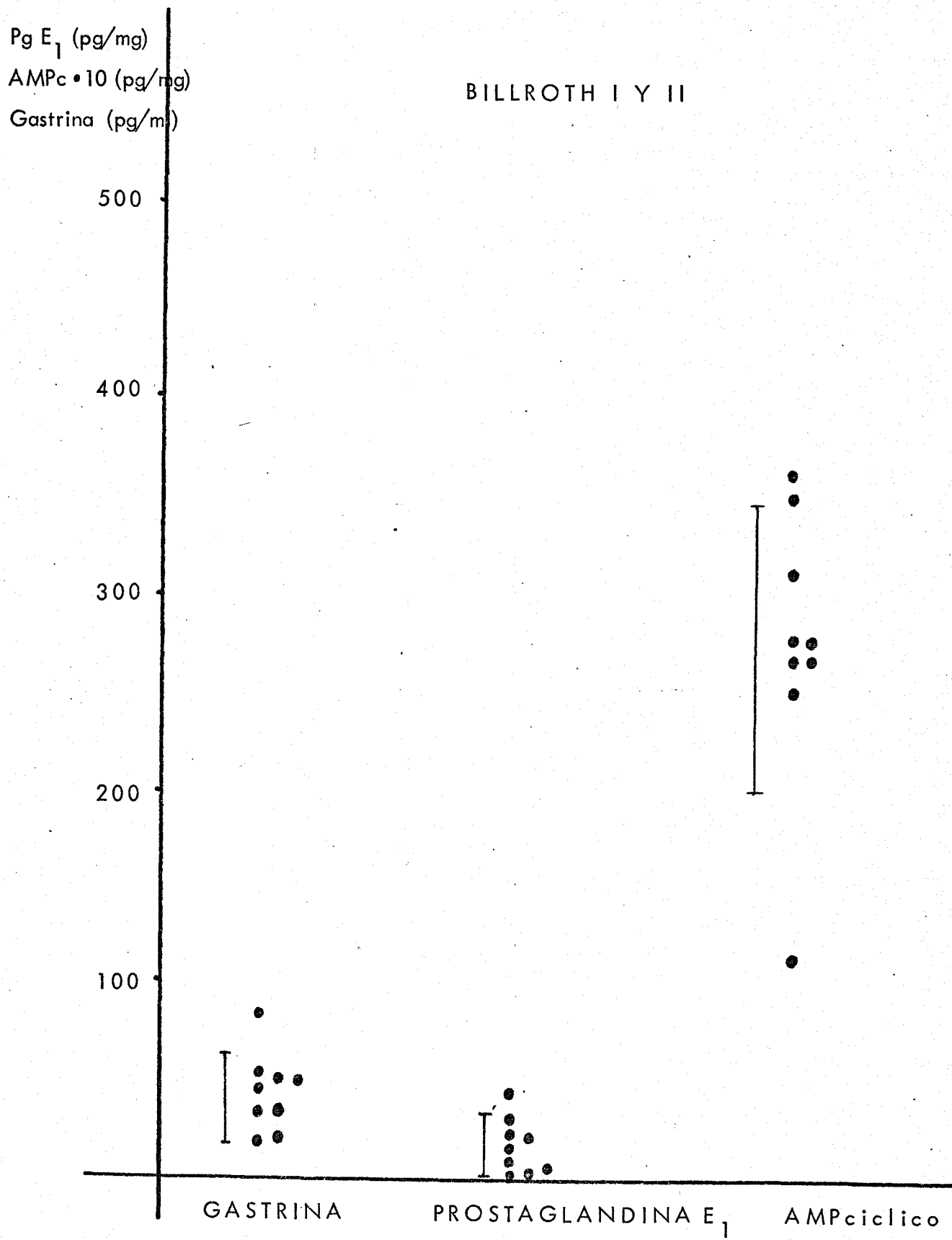


Figura 7-6: Concentraciones de Pg E₁, AMPc, en la mucosa del cuerpo del estomago en Billroth I y II, correlacionados con los niveles de gastrina en plasma.

- valores de AMPciclico: entre 115'1 y 360'8. El valor medio era de 272'5 y la desviación standard de 71'9.
P = 0'002.

CAPITULO 8

DISCUSION

De los resultados obtenidos en el capitulo 7, vamos a comentar los producidos por los diferentes grupos en relación con el grupo control de sujetos normales.

GRUPO 3

Enfermos con hiperclorhidria sin ulcera

En éstos enfermos nos encontramos una disminución de la Prostaglandina E_1 en el 83'3 % de los casos, y una disminución del AMPciclico en el 44'2 % de los casos. Ambos hechos estadísticamente significativos, como se puede apreciar por los valores de "P" de las tablas 8-1.

Por lo tanto en éste grupo se ha demostrado la hipótesis de trabajo expuesta en el capitulo 5. Es decir que en el estado hipersecretorio se produce un déficit - primario ?, secundario? -, de la Prostaglandina E_1 en la mucosa del cuerpo del estomago. Debido a éste déficit no se activa la adenilciclase, y entonces no se genera AMPciclico a partir del ATP. Por consiguiente habria que esperar también una disminución del AMPc en las mismas biopsias tomadas, cosa que también hemos comprobado.

¿ Que relación hay entre la salida de iones H^+ fuera de la célula parietal y la disminución de la Prostaglandina y del AMPciclico? Hasta ahora se habia creído que era el AMPciclico

el que interviene por un mecanismo todavía no bien comprendido en la fase final de la secreción gástrica, a modo de estimulante. Pero los resultados hasta ahora no son del todo concluyentes para saber si la estimula o la inhibe. Todo esto se ha complicado todavía más por el hecho de que el AMPc no es el único nucleótido cíclico que interviene en la fase bioquímica de la secreción gástrica, sino que se cree actualmente que el otro nucleótido cíclico el GMPc, interviene también de alguna forma controlando dicho proceso.

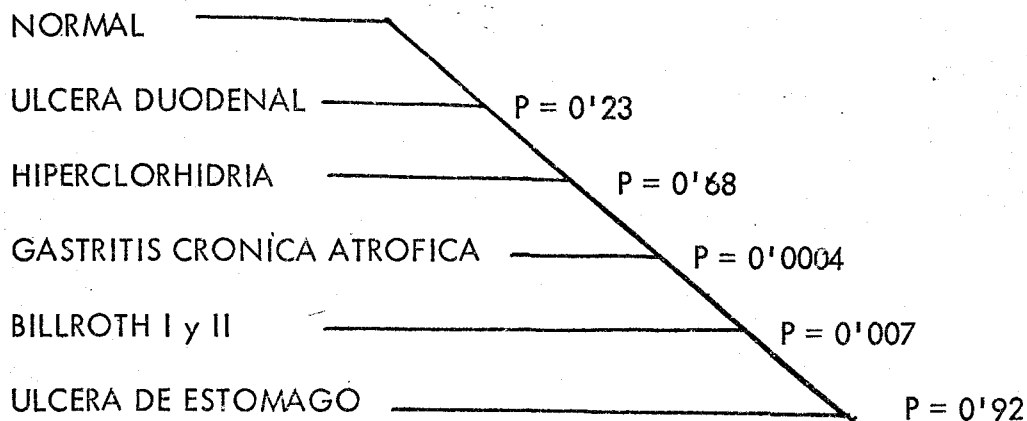
Así AMER (1972 y 1974) ha propuesto que el AMPc inhibiría la secreción, y el GMPc la estimularía. Si atendemos a esta teoría, el déficit de AMPc cíclico produciría la inversa, esto es un estado hipersecretorio; que es lo que nosotros hemos encontrado en el grupo 3 de enfermos con hipersecreción.

El déficit de AMPc sería la consecuencia del déficit de la Prostaglandina E_1 . Ver figura 5-2 de la página

¿ Porqué está disminuida la Prostaglandina E_1 ? Si atendemos a la figura 2-2 de la página 7 veremos que existen tres pasos fundamentales en la formación de las Prostaglandinas. Los tres escalones están regidos por enzimas: Fosfolipasa "A", sintetasa y dehidrogenasas. El déficit de la Prostaglandina debería estar producido o bien por un bloqueo de las enzimas fosfolipasa A o de la sintetasa -por las causas que fueran-, o bien por un aumento de la degradación por estar estimuladas las dehidrogenasas. Como son muchos los factores que influyen sobre estas enzimas, éste es un hecho que habrá que estudiar en investigaciones futuras.

Valores de "P" en las diferentes muestras

GASTRINA



PROSTAGLANDINA E₁

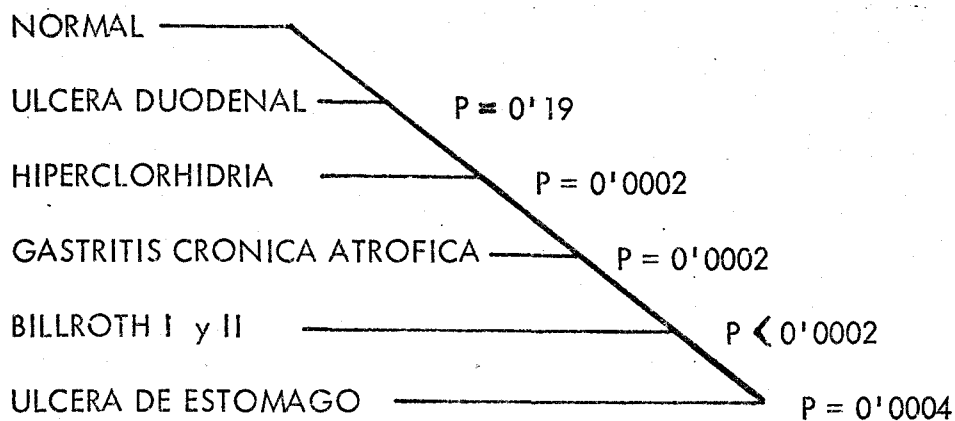


TABLA 8-1 : Estudio de la significatividad de las diferentes muestras en relación con el grupo control de normales.

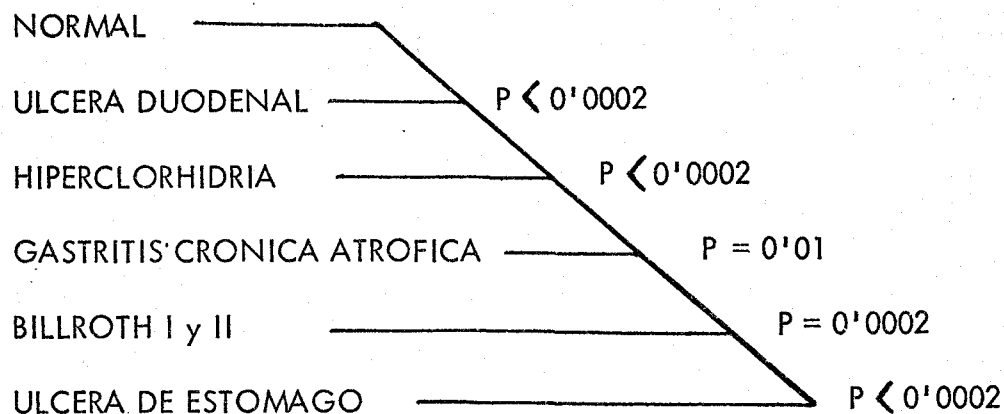
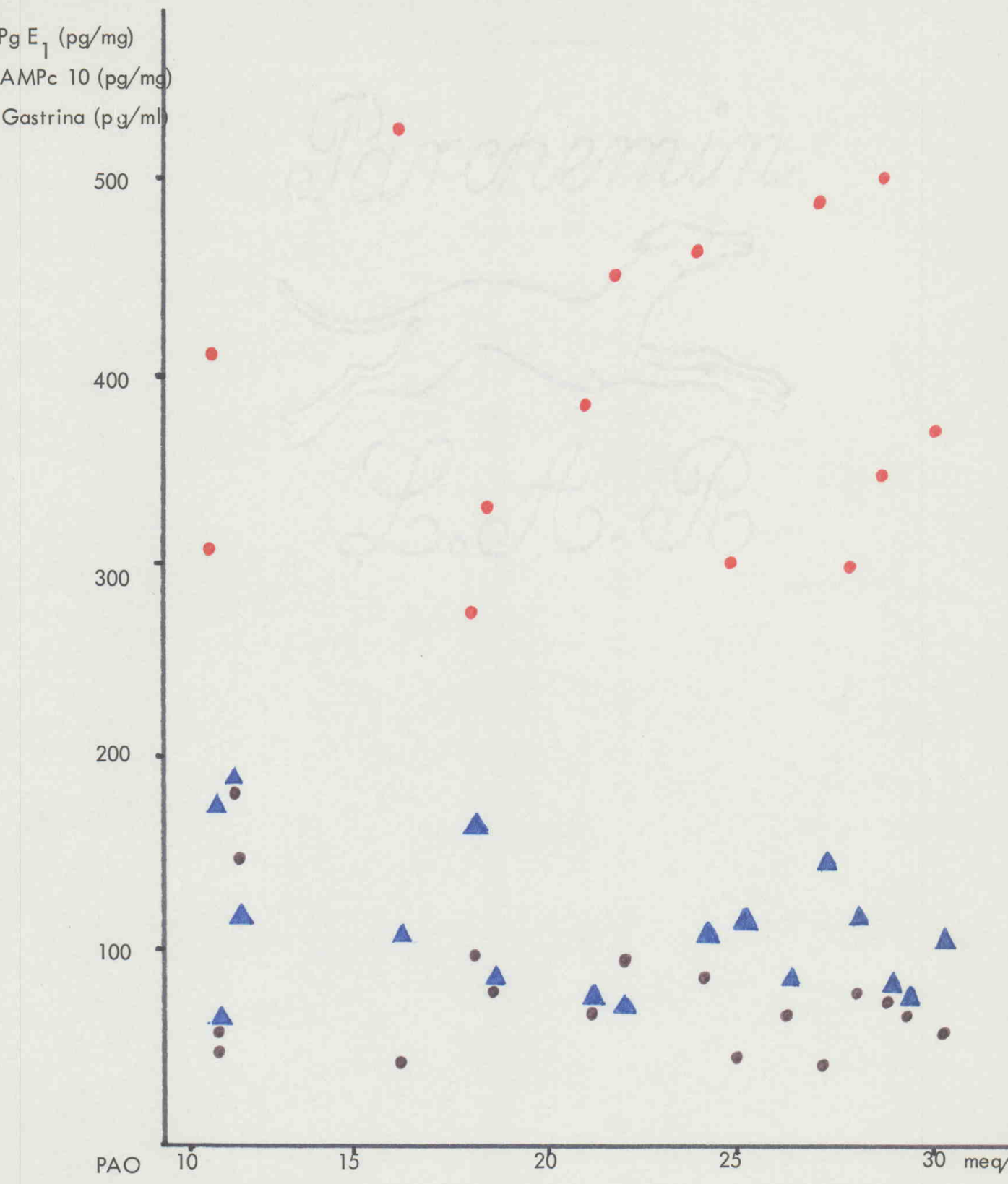
AMP ciclico

TABLA 8-1: Estudio de la significatividad de las diferentes muestras en relación con el grupo control de enfermos sin patología digestiva.

Correlacionando los valores de la secreción gástrica BAO y PAO de los sujetos normales y de los hiperclorhidricos en relación con la cantidad de Prostaglandina E_1 , y del AMPc contenidas en la mucosa del cuerpo gástrico, y con los niveles basales de Gastrina en plasma, obtenemos lo siguiente: ver figuras 8-1 y 8-2.

En la figura 8-1, -sujetos normales-, se pone de manifiesto dentro del rango normal del PAO (10 a 30 mEq/h) como los niveles de AMPc se sitúan por encima del nivel de 250 10 pg/mg mientras que los niveles de Prostaglandina E_1 están situados todos -excepto un caso-, por encima de los niveles de gastrina respectivamente de enfermo a enfermo.

En cambio en la hipersecreción, cuando los niveles de PAO



se sitúan entre 30 y 60 meq/h -ver figura 8-2-, se ve como la Prostaglandina E_1 se sitúa por debajo de los niveles de gastrina, en todos los casos menos uno, y como los niveles de AMPcíclico están la mayoría de ellos entre 200 y 300 pg/mg.

De ésto se deduce que al aumentar los mEq/h a partir de 30, los niveles de Prostaglandina caen por debajo de los de la gastrina que permanecen normales, y también disminuyen los niveles de AMPcíclico.

Por lo tanto existe una relación entre la secreción gástrica y la concentración de Prostaglandina E_1 y AMPcíclico en la mucosa del cuerpo del estómago. Decimos del cuerpo del estómago y no de la célula parietal, porque en las biopsias tomadas, además de las células parietales van otros tipos de células.

Los niveles de gastrina basal en éste grupo permanecen prácticamente normales, ya que los bajos valores de Ph (entre 1 y 2), que bañan la mucosa antral son un freno para la liberación de gastrina, según el feed-back propuesto Ph - liberación de gastrina; HAUSAMEN y FRITSCH (1973). Si bien otros autores han encontrado una gastrina basal alta en la hipersecreción, ésto podría deberse a una alteración del feed-back, por el que las células "G" antrales no respondieran a las fluctuaciones de Ph. que baña la mucosa antral y por tanto las células "G" productoras de gastrina.

En la figura 5-4 de la página 40 se representa la hipótesis de trabajo, en el grupo de enfermos con hipersecreción que ahora hemos comprobado. En resumen en la hiperclorhidria nos encontramos una disminución de la Pg E_1 , del AMPc, y niveles normales de gastrina.

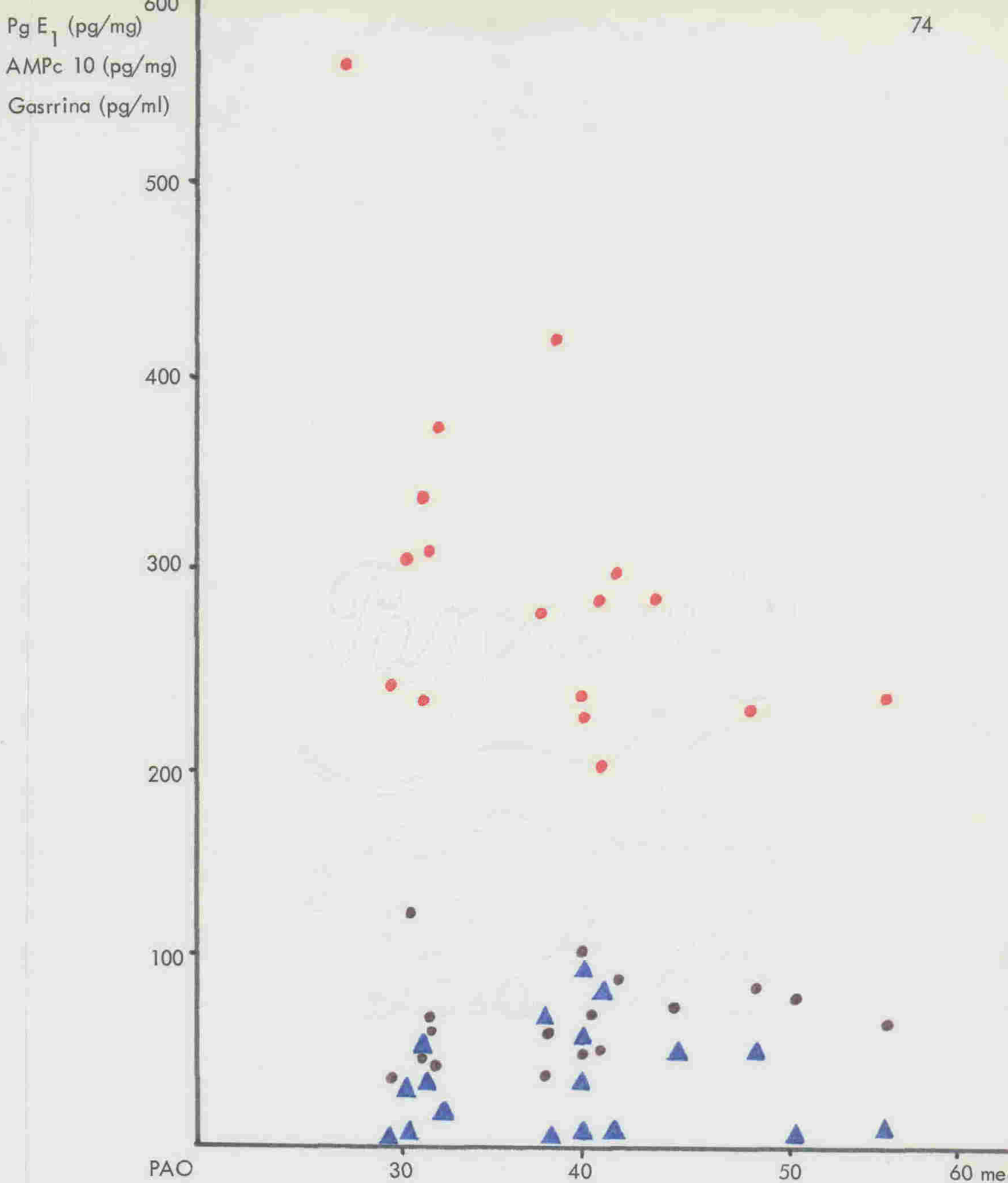


FIGURA 8-2: Relación entre el PAO (peak acid output) y la concentración de Prostaglandina E₁ y AMP cíclico en la mucosa del cuerpo del

GRUPO 2

Enfermos con ulcera duodenal

En éste grupo se debería encontrar los mismos parámetros que el de los enfermos con hipersecreción sin ulcera, puesto que en la ulcera duodenal una de las principales etiologías que se discute es precisamente la hipersecreción.

Nosotros hemos encontrado en éste grupo una disminución del AMPcíclico en el 78'5% de los casos, pero tan solo una disminución de la Prostaglandina E_1 en el 7 % de los casos. El primer hecho es estadísticamente significativo, pero el segundo no, como se puede apreciar en las tablas 8-1.

¿ Porqué solo éste 7% de déficit? Nosotros lo intentamos explicar basándonos en el hecho de que no todos los enfermos con ulcera duodenal tenían hipersecreción, y no en todos se les hizo el estudio de la secreción gástrica con pentagastrina. Por consiguiente es posible que la disminución de la Prostaglandina E_1 solo se presente en los estadios hipersecretorios crónicos, tengan o no ulcera. Los bajos niveles de AMPcíclico coinciden con los del grupo hiperclorídrico.

Los niveles de gastrina basal eran normales en el 93'3 % de los casos, lo que demuestra que en nuestra serie de ulcerosos duodenales, el feed-back Ph-gastrina estaba conservado.

En resumen en los ulcerosos duodenales nos encontramos una disminución no significativa de la Prostaglandina E_1 , una disminución significativa del AMPc, y gastrinemia normal.

GRUPO 4Enfermos con gastritis crónica atrófica

En éste grupo nos encontramos una disminución de la Prostaglandina E_1 en un 44.4% de los casos, y un déficit de AMPcíclico en un 40 %, ambos parámetros muy significativos, estadísticamente hablando.

Puesto que en éste grupo no hay hipersecreción, sino todo lo contrario, es decir, una aclorhidria resistente a la pentagastrina como se puso de manifiesto por el estudio de la secreción ácida gástrica, la única forma de explicar la disminución de ambos parámetros es atribuirlos a la atrofia de la mucosa. Es decir que la disminución en número - por la atrofia-, de prácticamente la totalidad de las células parietales del cuerpo del estómago, lleva a una disminución cuantitativa de la Pg E_1 y del AMPcíclico.

Esto tiene como consecuencia el aumento del Ph del jugo gástrico, que al bañar la mucosa del antro estimula la liberación de gastrina, siempre claro está, que la mucosa antral esté intacta, es decir, que no esté invadida por el proceso atrófico.

Por eso hemos encontrado altos niveles de gastrinemia basal en la atrofia de la mucosa de solo el cuerpo del estómago, y bajos niveles de gastrina cuando la atrofia invade tanto el cuerpo como el estómago.

Por eso los niveles de gastrina sérica son en general un buen indicador para ver la presencia o ausencia del proceso atrófico en el antro en el curso de la aclorhidria. STOCKBRUGGER,

LARSSON, LUNDQUIST y AUGERVALL (1977). Como se ve en la figura 7-4, la desviación standard de los niveles de gastrinemia es enorme, debido precisamente a ésta variabilidad en la producción de gastrina por las células G del antro, según estén o no atróficas.

En resumen que en la gastritis crónica atrófica nos hemos encontrado una disminución de la Prostaglandina E_1 y del AMPc en la mucosa del estómago, y unos niveles de gastrinemia basal aumentados o disminuidos cuando el proceso atrófico no invadía o invadía respectivamente el antro.

GRUPO 5

Enfermos con úlcera de estómago

Aquí hemos encontrado una disminución de la Prostaglandina E_1 en un 60 % de los casos, y un déficit de AMPc cíclico en un 90 %. Este último es el mayor déficit de AMPc del conjunto de todas las enfermedades del estómago que hemos incluido en éste trabajo.

La gran disminución de éstos parámetros no la podemos explicar por una atrofia severa, como en la gastritis crónica atrófica, ya que la histología habla en contra de esto. El factor responsable de éste déficit en éste grupo debe ser probablemente una hiperclorhidria, aunque desgraciadamente esto no lo podemos demostrar, ya que no se hizo estudio de secreción gástrica a éstos enfermos. Los valores del Ph de éste grupo oscilaron entre 1 y 6, por lo que tampoco son un fiel parámetro de estudio de la secreción gástrica.

El aumento de los niveles de gastrinemia en un 10 % de los casos, se podría explicar por los niveles elevados de Ph en algunos enfermos, ya que al aumentar el Ph se estimula la liberación de gastrina por las células G del antro. MÜKE y BÜTTNER (1977).

En resumen en la ulcera de estomago nos hemos encontrado una disminución de la Prostaglandina E_1 y del AMPcíclico en la mucosa del estomago, así como niveles de gastrinemia elevados en un 10 %.

GRUPO 6

ENFERMOS OPERADOS DE ESTOMAGO

En los enfermos con Billroth I y II, encontramos una disminución de Pg E_1 en un 100 % de los casos, y un déficit de AMPcíclico en un 40 %. Esto solo se puede explicar por el proceso atrófico del resto del estomago (5 casos), ya que no se encuentra lógicamente hiperclorhidria en éstos casos.

Los bajos valores de Gastrina se explican lógicamente por la resección antral, que se lleva las células "G".

En resumen que en éste grupo nos encontramos una disminución de Pg E_1 y del AMPc así como de los niveles de gastrina en un 44'4 %.

RELACION AMPc / Ph E_1 en DIVERSAS ENFERMEDADES DEL ESTOMAGO

En la figura 8-3, de la página siguiente, se representa la

relación entre el AMPc y la Prostaglandina E₁ en enfermos normales y con ulcera de estomago, duodenal, gastritis crónica atrófica, hiperclorhidria y Billroth.

Se puede observar como en los normales, la relación entre ambos parámetros es menor de 80, mientras que en las diversas enfermedades, aumenta en diversa proporción:

- ulcera duodenal : 21.4 %
- ulcera de estomago : 40.0 %
- gastritis atrófica : 46.6 %
- hiperclorhidria : 55.5 %
- billroth : 77.7 %

Mientras más alta sea "R" (= relación entre AMPc y Pg E₁), mayor será el déficit de Pg E₁.

De aquí se deduce que el mayor déficit de Pg E₁ se produce en el Billroth, seguido de la hiperclorhidria y de la ulcera de estomago. Ver también figura 8-4.

En la figura 8-5, resumimos las diferencias que existen entre los cuatro parámetros en las diversas enfermedades.

En la figura 8-6 se representa un esquema gráfico de los niveles de Pg E₁, AMPc y Gastrina en los sujetos normales y enfermos de estomago.

RESUMEN DEL MECANISMO FISIOPATOLOGICO DE LAS Pgs.

El hecho de que las Prostaglandinas estén normalmente presentes en la mucosa gástrica (BENNETT et al 1968) y en el jugo gástrico (BENNETT et al 1967).pre cuestionan un papel de éstos

	BILLROTH	HIPERCLORHIDRIA	ULCERA DE ESTOMAGO	GASTRITIS CRONICA ATROFICA	ULCERA DUODENAL
Pg E ₁ (pg/mg)	100%	83%	60%	44'4%	7%
AMPc 10 (pg/mg)	40%	44'2%	90%	40%	78'5%
R	77'7%	50%	40%	46'6%	21'4%

FIGURA 8-4: Disminución de la Prostaglandina E₁ y del AMP ciclico en la mucosa gástrica del cuerpo del estomago, en diversas enfermedades.

$$R = \frac{\text{AMPc 10 (pg/mg)}}{\text{Pg E}_1 \text{ (pg/mg)}}$$

	GASTRINA (pg/ml)	Pg E ₁ (pg/mg)	AMPc 10 (pg/mg)	R = $\frac{\text{AMPc 10}}{\text{Pg E}_1}$
ULCERA DUODENAL	↑ 7 % n 93 %	↓ 7 % n 93 %	↓ 78.5 % n 7.1 % ↑ 14.2 %	↑ 21.4 %
HIPERCLORHIDRIA (sin ulcera)	↑ 7 % n 93 %	↓ 83.3 % n 16.6 %	↓ 44.2 % n 55.6 % 	↑ 55.5 %
GASTRITIS CRONICA ATROFICA	↑ 73.3 % n 26.6 %	↓ 44.4 % n 56 %	↓ 40 % n 53.3 % ↑ 6.6 %	↑ 46.6 %
BILLROTH I y II	↓ 44.4 % n 55.5 %	↓ 100 %	↓ 12 % n 88 %	↑ 77.7 %
ULCERA DE ESTOMAGO	↑ 10 % n 90 %	↓ 60 % n 40 %	↓ 90 % n 10 %	↑ 40 %

N = normal

↑ = aumentado

↓ = disminuido

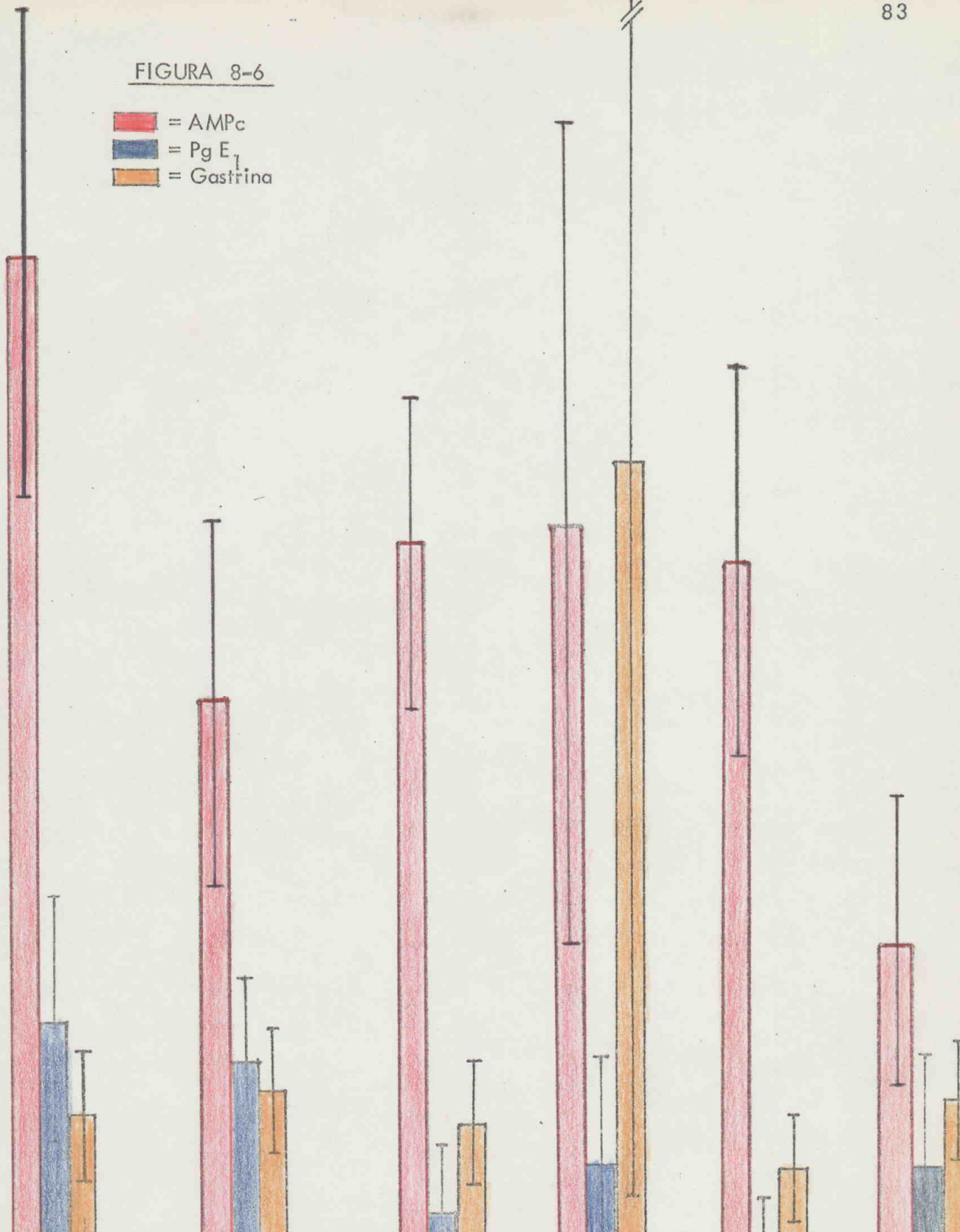
Pg E₁ = Prostaglandina E₁

AMPc = AMPciclico

FIGURA 8 - 5 : Relación entre los cuatro parámetros - Pg E₁, AMPc, Gastrina y "R", y las diversas enfermedades del estomago.

FIGURA 8-6

■ = AMPc
■ = Pg E₁
■ = Gastrina



compuestos en la regulación de la secreción gástrica y en la patogenesis de la ulcera péptica. A favor de esto está:

1) La estimulación colinérgica del estomago de la rata in vitro, libera Prostaglandina en el lumen, BENNETT et al (1967). En el hombre la estimulación vagal (Hipoglucemia insulinica) incrementa la salida de Pg E en el jugo gástrico, CEUNG, JUBIZ, MOORE y FRAILEY (1975). Esta liberación de la Pg E puede ser vista como un mecanismo compensador para disminuir la secreción gástrica estimulada por el efecto colinérgico.

2) En ratas la administración de indometacina que inhibe la síntesis de la Prostaglandin sintetasa, incrementa la secreción gástrica estimulada por la pentagastrina y el AMPc, aunque la indometacina por si misma no afecta la secreción. MAIN y WHITTLE (1975). Este efecto fué observado cuando la Prostaglandina en la mucosa estaba disminuida. El incremento de la secreción gástrica podria deberse a una depleción de los depósitos endógenos de la Pgs, -producido por la indometacina-.

En contra del papel que las Prostaglandinas pudieran jugar en la secreción, está el hecho de que los inhibidores de la síntesis de las Pgs, como la aspirina y la indometacina, no estimulan por si mismas la secreción gástrica.

3) En la ulcera duodenal, la concentración de Pg E₁ en el plasma y en el jugo gástrico era menor que en sujetos normales; ésta disminución estaba relacionada con la hiperacidez gástrica,

según demostró HINSDALE et al (1974). Cambios similares fueron encontrados por TONNESEN et al (1974). Estos hallazgos junto con los nuestros sugieren una relación inversa entre la cantidad de Pg E y la secreción ácida.

Todo esto es sugestivo de que las Pgs., puedan actuar como reguladores de la secreción gástrica. Una alteración del balance puede predisponer a la enfermedad ulcerosa.

4) El efecto antiulceroso de ciertas Pgs., puede deberse no solo a su efecto antisecretorio, sino en parte también por la llamada "citoprotección". Con éste termino se designa el aumento de la resistencia celular de la mucosa gástrica e intestinal bajo la acción de las Prostaglandinas. Así la prevención de las lesiones gástricas -inducidas por la indometacina-, por la Pg F_{2α} favorece ésta hipótesis, puesto que dicha Pg no inhibe la secreción gástrica, y debe actuar por lo tanto por el mecanismo citoprotectivo. Así, COHEN (1975) ha demostrado que la Prostaglandina E₂-metilester, impide la retrodifusión de ion H a través de la barrera gástrica, inducido por la aspirina.

CAPITULO 9

CONCLUSIONES

En éste trabajo, hemos planteado una hipótesis, consistente en demostrar la inversa de un fenómeno hasta ahora confirmado por multitud de experimentos.

Dicho fenómeno consiste en que diversas Prostaglandinas, preferentemente del tipo E, dadas parenteralmente u oralmente - derivados metilados -, son capaces de inhibir la secreción gástrica -basal y estimulada-, mediante un mecanismo hasta ahora no del todo aclarado.

La inversa de éste fenómeno, es decir, los estados hiperclorhidricos con o sin ulcera péptica, podrian producirse por un déficit de la concentración de Prostaglandina E_1 en la mucosa del cuerpo del estomago -celulas parietales-.

Dicha hipótesis es la que hemos pretendido demostrar en primer lugar, y seguidamente averiguar el mecanismo por el que se produciria la hipersecreción gástrica en el caso de que realmente existiera un déficit de Prostaglandina E_1 .

Para ello dividimos el trabajo en los siguientes apartados:

a) Clasificación de los enfermos

Estos fueron clasificados en seis grupos: normales, con ulcera duodenal, con hipersecreción sin ulcera, con gastritis crónica atrófica, con ulcera de estomago y operados -Billroth-.

La clasificación de los distintos grupos se produjo basándonos en tres parámetros de exploración: Gastroscofia, estudio histológico de la mucosa gástrica, y estudio de la secreción gástrica basal y estimulada con pentagastrina (BAO y MAO).

b) Determinación de la Prostaglandina E_1 y del AMPc

Fueron cuantificadas en la mucosa del cuerpo del estomago -obtenida por biopsia-, mediante radioinmunoensayo, tras la homogeneización del material histológico.

c) Determinación de la gastrinemia

Los valores de gastrina de los diversos enfermos, fueron obtenidos igualmente por radioinmunoensayo. Se determinó en condiciones basales y en el plasma.

d) Resultados

Hemos encontrado una disminución significativa de la Prostaglandina E_1 y del AMPc en la mucosa del cuerpo del estomago de los sujetos hiperclorhidricos, lo cual va a favor de nuestra hipótesis, pero solo una disminución significativa del AMPc en los ulcerosos duodenales, ya que la vaja de Prostaglandina E_1 no era significativa en éste último grupo. En los enfermos con gastritis crónica atrófica y con ulcera de estomago, asi como en los operados -Billroth-, también es significativo el déficit de ambos parámetros.

e) Conclusiones definitivas

En los enfermos con hipersecreción gástrica, existe un déficit

de Prostaglandina E_1 y del AMPc en la mucosa del cuerpo del estomago. Creemos que dicho déficit es responsable de una manera indirecta de la hipersecreción.

Para ello la baja en la concentración de Pg E_1 dejaría de activar la adenilciclase, y de éste modo se produciría una disminución de la concentración del AMPc. De ésta forma quedaría más ATP disponible - más energía-, para la salida de iones H^+ y así se produciría la hipersecreción.

El déficit de ambos compuestos - Pg E_1 y AMPc-, en las otras enfermedades -gastritis atrófica, ulcera de estómago, y estomago operado-, podría deberse en parte a la misma atrofia de la mucosa que acompaña a éstos estados.

No hemos encontrado relación entre los niveles de gastrinemia basal y los del AMPc, pero si entre los primeros y la Pg E_1 . Así en los sujetos normales, la gastrina está situada siempre por debajo de los niveles de Pg E_1 , mientras que en los hiperclorhidricos, está por encima, en parte debido al descenso que experimenta la Pg E_1 en la hipersecreción, puesto que los valores de gastrina en éste grupo varían muy poco.

Creemos que con ésta introducción se abre un nuevo capítulo de la bioquímica de la secreción gástrica, dando entrada a factores hasta ahora poco conocidos en la regulación de éste importante mecanismo fisiológico; siendo posible en un futuro no muy lejano, que las Prostaglandinas jueguen un papel fundamental en la terapéutica de los estados hiperclorhidricos - ulcerosos.

BIBLIOGRAFIA

AMER M.S., 1972

Cyclic AMP and gastric secretion.

Am. J. Digest. Dis. 17:945

AMER M.S., 1974

Cyclic GMP and gastric secretion

Am. J. Digest. Dis. 19:71

AMY J.J., JACKSON D.M., GANESAN P.A., and KARIM S.M., 1973

Prostaglandin 15(R)-15-methyl-E₂ methylester for suppression
of gastric activity in grávida at term.

BANCROFT M., 1966

Introduccion a la estadística biológica

Atika, p. 89

BEAVEN M.A., 1976

Histamine

New. Engl. J. Med., 294:320-326

BEHRMAN H.R., RAHWAY N.J., ANDERSON G.G., 1974

Prostaglandins in Reproduction

Arch. Intern. Med., 133(1):77-84

BENNETT A., FRIEDMANN C.A., VANE J.R., 1967

Release of Prostaglandin E₁ from the rat stomach.

Nature (london) 261:873

- BENNETT A., MURRAY J.G., and WYLLIE J.H., 1968
 Occurrence of Prostaglandin E₂ in the human stomach and a study of its effects on human isolated gastric muscle.
 Br.J.Pharmacol. 32:339
- BENNETT A., FLESHER B., 1970
 Prostaglandins and the gastrointestinal tract.
 Gastroenterology 59:790-800
- BENNETT A., STAMFORD I.F., and UNGER W.G., 1973
 Prostaglandin E₂ and gastric acid secretion in man.
 J. Physiol (Lond) 229:349
- BENNETT A., 1976
 Prostaglandins and the Alimentary tract.
 In Prostaglandins: Physiological, Pharmacological and Pathological Aspects. Edited by SMM Karim, Mt Press, Lancaster, 247-277,
- CALBIOCHEM (information), 1973
 Guide for the Radioimmunoassay of Prostaglandin E
 Calbiochem-information, 92037
- CARMICHAEL H.A., NELSON L., RUSSEL R.I., CHANDRAV., LYON A., COCHRAN K. M., 1976
 Effect of Prostaglandin 15(R)15 methyl-E₂-methylester on aspirin and taurocholic acid-induced gastric mucosal haemorrhage in rats.
 Gut 17:33-36

- CARTER C.D., KARIM S.M., BHANA D., GANESAN P.A., 1973
 The effect of locally administered 15(R)15 methyl E₂ Prostaglandin on basal and pentagastrin induced acid secretion in man.
 Br. J. Surg. 60:828,
- CLASSEN M., KOCH H., DEYLE D., WEIDENHILLER S., and DEMLING L., 1970
 The effect of Prostaglandine E₁ on basal gastric secretion in human.
 Klinische Wochenschr. 48:876
- CLASSEN M., KOCH H., BICKHARDT J., TOPF G., DEMLING L., 1971
 The effect of Prostaglandin E₁ on the pentagastrin-stimulated gastric secretion in man.
 Digestion 4:333
- CODE Ch F., 1977
 Reflections on histamine, gastric secretion and the H₂ receptor.
 New. Engl. J. Med. 296:1459-1462
- CONOLY M.E., BIECK P.R., PAYNE N.A., ADKINS B., and OATES J.A., 1977
 Effect of the Prostaglandin precursor, arachidonic acid, on histamine stimulated gastric secretion in the conscious dog and observations on the effect of inhibiting endogenous Prostaglandin synthesis.
 Gut 18:429-437
- COREY E.J., 1971
 Studies on the total synthesis of Prostaglandins.
 Ann. N.Y.Acad. Sci., 180:30

DAVENPORT H.W., 1965

Damage to the gastric mucosa: effects of salicylates and stimulation.

Gastroenterology 49, 189

DOMSCHKE W., CLASSEN M., DEMLING L., 1972

Circadian rhythmicity of gastric secretion and cyclic 3-5-adenosine monophosphate contents of gastric mucosa in rats.

Scand. J. Gastroenter. 7:39-41

DOMSCHKE W., DOMSCHKE S., CLASSEN M., DEMLING L., 1973

Histamine and cyclic 3-5 AMP in gastric acid secretion.

Nature (Lond) 241:454-455

DOMSCHKE W., DOMSCHKE S., RÖSCH W., CLASSEN M., and DEMLING L., 1974

Failure of pentagastrin to stimulate cyclic AMP accumulation in human gastric mucosa.

Scand. J. Gastroent. 9:467-471

DOUSA ThP., CODE ChF., 1974

Effects of histamine and its methyl analogues on cyclic AMP metabolism in gastric mucosa and its blockade by receptor H₂ antagonist.

J. Clin. Invest. 53:334-337

EAKINS K.E., WHITELOCKE R.A., BENETT A., MARTENET A., 1972

Prostaglandin-like activity in ocular inflammation.

Brit. Med. J. 3:452

EICHHORN J.H., SALZMAN E.W., SILEN W., 1974

Cyclic GMP response in vitro to cholinergic stimulation of gastric mucosa.

Nature 248:238

EULER U.S.von, 1935

A depressor substance in the vesicular gland.

J.Physiol, 84:21

FUNG W.P., KARIM SMM., and Tye , 1974

Effects of 15(R)15 methyl Prostaglandin E₂ methyl ester, on the healing of gastric ulcers; controlled endoscopic study.

Lancet ii, 10-12

GOLDBLATT M.W., 1933

A depressor substance in seminal fluid.

J.Soc. Chem. Ind., 52:1056

JAFFE B.M., 1974

Prostaglandins and Cancer

Prostaglandins 6:453

HARRIS J.B., NIGON K., ALONSO D., 1969

Adenosine 3-5monophosphate:intracellular mediator for methyl-xanthine stimulation of gastric secretion.

Gastroenterology 57:377-384

HAUSEMEN T.U., FRITSCH W.P., 1973

Zur Physiologie und Pathophysiologie des Gastrins.

Klin. Wschr. 51:937

HEDQUIST P., 1976

Effects of Prostaglandins on anatomic Neurotransmission.

In Prostaglandins: Physiological, Pharmacological and Pathological Aspects. Edited by SMM Karim, MTP, Lancaster, 37-38

HISNDALES J.G., ENGEL J.J., WILSON D.E., 1974

Prostaglandin E in peptic ulcer disease.

Prostaglandins 6:495

HO R.J., RUSSEL Th., ASAKAWA T., 1975

The feed-back regulation of cyclic nucleotides.

Metabolisms 24:257-264

HORTON E.W., MAIN I.H., THOMPSON C.J., WRIGHT P., 1968

Effect of orally administered prostaglandin E_1 on gastric secretion and gastrointestinal motility in man.

Gut 9:655

IPPOLITI A.F., ISENBERG J.I., MAXWELL V.J., WALSH J., 1976

The effect of 16,16 dimethyl $Pg E_2$ on meal stimulated gastric acid secretion and serum gastrin in duodenal ulcer patients.

Gastroenterology 70:488

KARIM SM., CARTER D.C., BHANA D., GANESAN P.A., 1973

Effect of orally administered $Pg E_2$ and its 15-methyl analogues on gastric secretion.

Br. Med. J. 1:143

KARPANEN H., PUURUNEN J., KAIRALUOMA M., LARMIS T., 1976

Effect of ethyl alcohol on the adenosine 3-5 monofosphate system of the human gastric mucosa.

Scand. J. Gastroent. 11:603-606

KIMBERG D.V., 1974

Cyclic nucleotides and their Role in Gastrointestinal secretion.
Gastroenterology 67:1023-1064

KONTUREK S.J., KWIECIEN N., SWIERCZECK J., DLESKY J.,
SITO E., ROBERT A., 1976

Comparison of methylated Prostaglandin E₂ analog given orally
in the inhibition of gastric responses to pentagastrin and pep-
tone meal in man.

Gastroenterology 70:683

KRURZOCK R., LIEB C.C., 1930

Biochemical studies of human semen.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 26:268-272

LEE J.B., 1967

Antihypertensive activity of the kidney: The renimedullary
Prostaglandins.

New. Engl. J. Med. 277:1073

LEVINE R.A., CAFFERATA E.P., NALLY E.F., 1966

Inhibitory effect of adenosine 3-5 monophosphate on gastric
secretion and intestinal motility in man.

Clin. Res. 14:301

LEVINE R.A., SCHWARTZEL E.H., BACHMANN S., 1977

Effect of histamin, Pentagastrin, Urecholine and Theofylyne on
canine gastric mucosal cyclic nucleotides.

Gastroenterology 72:1089

MAIN I.M., WHITTLE B.J., 1973

The effect of E and A Prostaglandins on gastric mucosal blood flow and acid secretion in the rat.

Br. J. Pharmacol. 49:428

MAIN I.M., WHITTLE B.J., 1975

Investigation of the vasodilator and anti-secretory role of Prostaglandins in the rat gastric mucosa by use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Br. J. Pharmacol. 53:515-528

MALIK K U., GIFF J.C., 1976

Cardiovascular actions of Prostaglandins. In Prostaglandins: Physiological, Pharmacological and Pathological Aspects.

Edited by SMMKArin, MTP, Lancaster, 103-200

MANN N.S., 1975

Prevention of bile induced acute erosive gastritis by Pgs E₁, maalox and Cholestyramine.

Gastroenterology 68, 946

MATHE A.A., HEDQUIST P., STRANDBERG K., LESLIE C.A., 1977

Aspects os Prostaglandin function in the Lung.

New. Engl. J. Med. 296:910

MERTZ D.P., MANN K., JAHR R., 1971

Wirkung von Adenosin 3-5 cyclischen Monophosphat auf die basale Säuresekretion des menschlichen Magens.

Klin. Wschr. 49:936-937

MÜHE E., BÜTTNER G., 1977

Bedeutung des Gastrins und der durch Vagotomie induzierten Hypergastrinämie.

Klinikerzt., 6:515-528

NAKAJIMA S., HIRSCHOWITZ B.I., SACHS G., 1971

Studies on adenyl cyclase in Necturus gastric mucosa.

Arch. Biochem. Biophys., 143:123-126

NEWMANN A., 1975

The effect of intravenous infusion of Prostaglandin E_1 and F_{2a} on human gastric funktion.

Gut 16:272-276

NEZAMIS J.E., ROBERT A., STOWE D.F., 1971

Inhibition by Prostaglandin E_1 of gastric secretion in the dog.

J. Physiol. (Lond) 218:369-383

NYLANDER B., ANDERSSON S., 1974

Gastric secretory inhibition induced by three methyl analogs of Prostaglandin E_2 administered intragastrically to man.

Scand. J. Gastroent. 9 : 751

NYLANDER B., ROBERT A., ANDERSSON J., 1974

Gastric secretory inhibition by certain methyl analogs of Prostaglandin E_2 following intestinal administration in man.

Scand. J. Gastroent. 9:759

NYLANDER B., ANDERSSON J., 1975

Gastric secretion inhibition by two -16-methyl analogues of Prostaglandin E₂ given intragastrically to patients with duodenal ulcer disease.

Scand. J. Gastroent. 10:217

O'BRIEN P.E., CARTER D.C., 1975

Effect of gastric secretory inhibition on the gastric mucosal barrier.

Gut 16:437-442

OELZ O., 1977

Das Prostaglandin-Thromboxan System.

Schweiz. med. Wschr. 107:753-756

PANITZ N., 1974

Cyclisches AMP und einige analoge derivate. Beiträge zur Konformation und zur Wechselwirkung mit Proteinkinasen.

Sofortdruck Braunschweig. p. 71

PERRIER C.V., LASTER L., 1970

Adenyl cyclase activity of guinea pig gastric mucosa.

Stimulation by histamine, and Prostaglandins.

J. Clin. Invest. 49:73

PESKAR B.M., HOLLAND A., PESKAR B.A., 1974

Quantitative determination of Prostaglandins in human gastric juice by Radioimmunoassay.

Clin. Chem. Acta 55:21

PESKAR B.M., PESKAR B.A., 1976

On the metabolism of Prostaglandin by human gastric fundus mucosa.

Biochimica et Biophysica Acta., 424:430-438

PONG J.J., LEVINE L., 1977

Prostaglandins Biosynthesis and Metabolisms measured by Radio-immunoassay. In : the Prostaglandins. Volume 3, p. 41-76

Edited by P.W. Ramwell, Plenum Press, New-York

RALL T.W., SUTHERLAND E.W., 1958

Formation of cyclic adenosine ribonucleotide by tissue particles.

J. Biol. Chem. 232:1065-1076

RAMWELL P.W., SHAW J.E., 1968

Prostaglandin inhibition of gastric secretion.

J. Physiol. 195:34-36

RAY T.K., FORTE J.G., 1974

Adeyl cyclase of oxyntic cells. Its association with different cellular membranes.

Biochem. Biophys. Acta 320:320-339

ROBERT A., NEZAMIS J.E., PHILLIPS J.P., 1967

Inhibition of gastric secretion by Prostaglandins.

Am. J. Dig. Dis. 12:1073-1076

ROBERT A., NEZAMIS J.E., PHILLIPS J.P., 1968

Effect of Prostaglandin E₁ on gastric secretion and ulcer formation in the rat.

Gastroenterology 55:481

ROBERT A., 1974

An intestinal disease in the rat probably caused by a prostaglandin deficiency.

Gastroenterology 66:765

ROBERT., SCHUKTZ J.R., NEZAMIS J.E., LANCASTER C., 1976

Gastric antisecretory and anti-ulcer properties of Pg E₂, 15 methyl Pg E₂ and 16,16-dimethyl Pg E₂: intravenous, oral and intrayeyunal administration.

Gastroenterology 70:359

ROBERT A., 1977

Prostaglandin and the digestive System. In Prostaglandin, vol 3 edited by P.W. Ramwell, Plenum Press, 255-266

SANNER J.H., 1974

Substances that inhibit the actions of Prostaglandins.

Arch. Inter. Med. 133:133-146

SEMPLE P.F., RUSSEL R.I., 1975

Role of bile acid in the Pathogenesis of aspirin - induced gastric mucosal hemorrhages in rats.

Gastroenterology 68:67-70

SERRANO MR., HAWKINS F.G., ESCOBAR F., 1972

Prostaglandinas: su mecanismo de acción. Relación con el 3-5 AMP

Rev. Clin. Esp. 125:285-294

SMITH J.B., INGERMANN C., KOCSELS J., SILVER M., 1973

Formation of Prostaglandins during the aggregation of human blood platelets.

J.Clin. Invest. 52:965

SOLL A.H., WOLLEN A., 1977

The effect of Histamine, Prostaglandine E₂ and Sekretin, on cyclic AMP in separated canine fundic mucosal cells.

Gastroenterology 72:1166

STOCKBRÜGER R., LARSSON L.I., LUNDQUIST G., AUGERVALL, 1977

Antral gastrin cells and Serum Gastrin in Achlorhydria

Scand. J. Gastroent. 12:209-213

SUNGC P., JENKINS B., BURNS L., HACKNEY V., SPENNEY J., SACHS G., WIEHAUS, 1973

Adenyl and Guanyl cyclase in rabbit gastric mucosa.

Amer. J. Physiol 225:1359-1363

THOMPSON W.J., CHANG L.K., JACOBSON E.D., 1977

Rat gastric mucosal adenylcyclase

Gastroenterology 72:244-250

THURSTON D., 1977

The role of cyclic nucleotides in canine gastric acid secretion

Gastroenterology 72:1190

TONNESEN M.G., JUBIZ W., MOORE J.G., FRAILEY J., 1974

Circadian variation of Prostaglandin E production in human gastric juice.

Am. J. Dig. Dis., 19:644

VOGT W., 1949

Über die Stoffliche Grundlage der Darmbewegungen um das Vasqusreizes am Darm.

Arch. Exp. Pharmakol. 206:1-11

WALLER S.L., 1973

Prostaglandins and the Gastrointestinal tract.

Gut 14:402

WILSON D.E., LEVINE R.A., 1969

Decreased canine gastric mucosal blood flow induced by Prostaglandin E_1 : a mechanism for its inhibitory effect on gastric secretion.

Gastroenterology 56:1268-1969

WILSON D.E., PHILLIPS C., LEVINE R.A., 1970

Inhibition of gastric secretion in man by Prostaglandin A_1

Gastroenterology 58:1007

WILSON D.E., 1972

Prostaglandins and the gastrointestinal tract.

Gut 14: 402.

WILSON D.E., LEVINE R.A., 1972

The effect of Prostaglandin E_1 on canine gastric acid secretion on gastric mucosal blood flow.

Am. J. Dig. Dis. 17:527-532

WILSON D.E., 1974

The medical significance of Prostaglandins.

Arch. Inter. Med. 133:29

WILSON D.E., WINNAN G., QUERTERMUS J., TAO P., 1975

Effects of an orally administered Prostaglandin analogue 16,16-dimethyl Prostaglandin E_2 on human gastric secretion

Gastroenterology 69:607

WILSON D.E., QUERTERMUS J., RAISER M., CURRANJ, ROBERT, 1976

Inhibition of stimulated gastric secretion by an orally administered Prostaglandin capsule: A study in normal man.

Ann. Intern. Med., 84:688

WOLFE L.S., MAMER O.A., 1975

Measurement of Prostaglandin F_{2a} levels in human cerebrospinal fluid in normal and Pathological conditions.

Prostaglandins 9:183