

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

EFFECTOS DE LA PROSTAGLANDINA E_1 EN

LAS ARTERIOPATIAS PERIFERICAS DISTALES

JOSE JULIO RAMOS BRUNO

GRANADA - JULIO 1.990

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 19 89 a 19 90

Folio 93

Número 198

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Jose Julio Ramos Bruno, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Efectos de la prosta-plandina Es en las Adrenales Hipofisis Uterales".

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto con honras

Granada 22 de Septiembre de 1990

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,



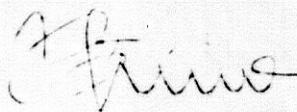
Fdo: J. H. C...

Fdo: E. Guen...

EL VOCAL,

EL VOCAL,

EL VOCAL,

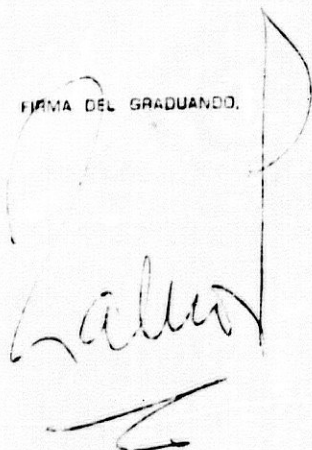


Fdo: J. A. C...

Fdo: J. C...

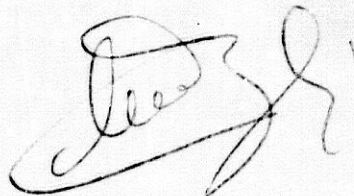
Fdo: _____

FIRMA DEL GRADUANDO.



DON EDUARDO ROS DIE, CATEDRÁTICO DE CIRUGIA DE LA FACULTAD
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA: Que la TESIS DOCTORAL que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Don Jose Julio Ramos Bruno, sobre el tema: "EFECTOS DE LA PROSTAGLANDINA E₁ EN LAS ARTERIOPATIAS PERIFERICAS DISTALES", ha sido realizada bajo nuestra dirección durante los cursos 1.987-88; 1.988-89 y 1.989-90, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de DOCTOR, siempre que así lo considere el citado Tribunal.



Fdo.: EDUARDO ROS DIE

GRANADA - JULIO 1.990

DOÑA MARIA DEL ROSARIO RUBIO ALTAMIRANO, PROFESORA TITULAR
DE FISIOLOGIA DE LA E.U. DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA
UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA: Que la TESIS DOCTORAL que presenta al
superior juicio del Tribunal que desig-
ne la Facultad de Medicina de la Uni-
versidad de Granada, Don Jose Julio
Ramos Bruno, sobre el tema: "EFECTOS
DE LA PROSTAGLANDINA E₁ EN LAS ARTERIO-
PATIAS PERIFERICAS DISTALES", ha sido
realizada bajo nuestra codirección
durante los cursos 1.987-88; 1.988-89
y 1.989-90, siendo expresión de la
capacidad técnica e interpretativa
de su autor, en condiciones tan aven-
tajadas que le hacen acreedor del
título de DOCTOR, siempre que así
lo considere el citado Tribunal.



Fdo.: M^a DEL ROSARIO RUBIO ALTAMIRANO

GRANADA - JULIO 1.990

AGRADECIMIENTOS

Al ver finalizada esta memoria de Tesis Doctoral, es de rigurosa justificación expresar mi mas sincero agradecimiento a:

El Prof. Don Ignacio M^a Arcelus Imaz mi maestro, bajo cuya dirección me formé.

El Prof. Don Eduardo Ros Díe por su amable ofrecimiento para dirigir esta tesis.

La Profra. Dñ^a M^a del Rosario Rubio Altamirano que desinteresadamente me ha brindado su ayuda además de la idea y que sin su constante estímulo no hubiera sido posible el logro de esta tesis.

El Dr. D. Enrique Díaz Lucas que me animó y no escatimó esfuerzo en la colaboración de todo el estudio, asi como a todo su personal auxiliar y sanitario.

Los compañeros de la cátedra de Patología Quirúrgica I por su colaboración y apoyo.

El Dr. D. Vicente Cabrera Moran pionero de la Cirugía Vasculuar en nuestro Hospital y al que le debo mis conocimientos y mi afición en Cirugía Vasculuar.

Los amigos del servicio de informática Miguel Escobar, Víctor Plaza y Emilio López Checa, por su colaboración en el estudio estadístico.

La Srta. Paqui Arenas y Paqui Garrido, por su colaboración al mecanografiar el manuscrito.

A MIS PADRES

INDICE

INTRODUCCION	1
PROSTAGLANDINAS	24
Antecedentes Históricos	
Aspectos Estructurales	
Biosíntesis	
Degradación	
Efectos Biológicos	
Perspectivas Futuras	
OBJETIVOS	73
MATERIAL Y METODOS	76
Material	77
Métodos	80
Método Clínico	82
Método Estadístico	100
RESULTADOS	105
Resultados Clínicos	107
Resultados Arteriográficos	112
Resultados Analíticos	128
DISCUSION	168
del Método	169
de los Resultados Clínicos	176
de los Resultados Analíticos	187
CONCLUSIONES	194
BIBLIOGRAFIA	197

INTRODUCCION

La especialidad de PATOLOGIA VASCULAR es de creación reciente y en pocos años, ha experimentado un desarrollo considerable, constituyendo un capítulo importante entre los que componen nuestro saber en patología humana.

Los conocimientos de la terapéutica en Patología Vas-
cular, han experimentado un creciente y extraordinario progreso en las últimas décadas. Es indudable que dicho progreso ha sido debido a múltiples factores coincidentes: unos métodos de exploración más precisos, la aplicación progresiva de técnicas sofisticadas en Cirugía Vasculat, la investigación sobre la hemorreología y microcirculación.

Otro de los factores importantes ha sido el nivel alcanzado en la investigación de la arteriosclerosis, enfermedad causante de un 90 % de las arteriopatías.

A pesar del progreso de técnicas en Cirugía Vasculat, las arteriopatías distales de los miembros, en las que la cirugía arterial directa no es posible, han tenido como tratamiento quirúrgico fundamental la Simpatectomía, con la cual se pretende una vasodilatación distal mediante la inhibición del tono vasomotor; pero con la simpatectomía no siempre se consiguen buenos resultados, además de que su efecto no es duradero, convirtiéndose por todo ello en un mal menor para resolver una situación de isquemia que en ocasiones llega a ser de urgencia.

Otra posibilidad pseudoquirúrgica en las arteriopatías distales de los miembros es la Angioplastia Transluminal Percutánea pero para que ésta pueda ser efectiva han de concurrir circunstancias (estenosis segmentarias, arterias de cierto calibre, no multiplicidad de las lesiones) que generalmente no se dan en las arteriopatías distales.

Como consecuencia de las pocas posibilidades quirúrgicas en las arteriopatías distales de los miembros el tratamiento farmacológico sigue siendo la indicación real en este tipo de patología.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Se ha atribuído a muchas sustancias efectos beneficiosos sobre la circulación sanguínea.

Sin embargo se ha demostrado en muchos casos que estos efectos son limitados, dudosos e incluso inexistentes.

De los agentes farmacológicos utilizados con el fin de mejorar la circulación sanguínea se han utilizado:

- Aterofármacos.
- Anticoagulantes.
- Fibrinolíticos.
- Hemorreológicos.
- Antiagregantes Plaquetarios.
- Vasodilatadores.

ATEROFARMACOS

La investigación nunca ha desmayado en la afanosa búsqueda de un "Aterofármaco" que permita la protección de todos los vasos de la economía contra la infiltración lipídica y que incluso produzca la desaparición de las lesiones establecidas.

Su acción está dirigida a interferir el metabolismo lipídico impidiendo su acumulación patológica en la íntima de la arteria o a regresar las placas de ateroma ya formadas (H.C. KWAN, and E.J. WALTER BOWIE. Scanners Co).

En los últimos años muchos han sido los medicamentos que se han prescrito como aterofármacos.

A. Nicotínico

Esta sustancia y más todavía su "amida" a grandes dosis produce efectos hipocolesterolemiantes por un probable mecanismo de inhibición en la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, así como bloqueando los metilos necesarios para la síntesis del colesterol en el Hígado.

Sitosterol

Esterol del grupo de los fitosteroles, interfiere la

absorción del colesterol en el intestino.

Hormonas Femeninas

Los estrógenos son capaces de producir una redistribución lipídica con aumento de las alfa-lipoproteínas y descenso de las beta-lipoproteínas con disminución en las cifras de colesterol.

A. Grasos Poli-insaturados

Se supone que influyen en la absorción y transporte del colesterol.

Extractos tiroideos

La Dextro-tiroxina favorece la conversión por el hígado del colesterol en ácidos biliares.

Colestiramina

Se combina con los ácidos biliares impidiendo su reabsorción, obligando al hígado a aumentar la oxidación del colesterol para cumplir las demandas metabólicas de ácidos biliares.

Fosfolípidos

Aumentan la solubilidad de los lípidos plasmáticos impidiendo su depósito en la pared vascular.

Piridoxina

Necesaria en la síntesis de ácidos grasos a la vez que se opone a la acumulación de mucopolisacáridos en la pared arterial.

A. Cloro-fenoxi-isobutírico (Clofibrato. Alufibrato)

Tienen acción antilipémica y ligeramente anticoagulantes. Provocan una eficaz reducción del colesterol.

A pesar de los numerosos aterofármacos hay que reconocer que el "Aterofármaco Ideal" todavía no existe ya que será aquel que además de evitar la aparición y progresión de las lesiones ateromatosas, sea capaz de provocar la involución o regresión de las mismas.





ANTICOAGULANTES

El tratamiento con anticoagulantes parte del supuesto lógico de que los depósitos de fibrina contribuyen a la evolución obstructiva de las arteriopatías. Por tanto evitando la formación de esta fibrina, se puede influir favorablemente sobre la evolución del proceso. Sin embargo, la realidad es que en ensayos clínicos, la eficacia de los anticoagulantes no ha sido suficiente para diferenciarse significativamente del placebo cuando se ha ensayado en las arteriopatías periféricas. (HIRSH y BRAIN, 1.981).

Heparina

Esta sustancia tiene una acción y características farmacológicas que la acercan bastante al anticoagulante ideal. Su principal inconveniente es el riesgo de producir hemorragias.

Un hallazgo prometedor es la Heparina de Bajo Peso Molecular, la cual se obtiene purificando Heparina normal; parece que confiere un mayor grado de protección con menor incidencia de efectos secundarios.

Dicumarol

Anticoagulante oral que actúa antagonizando la vitamina K. Habitualmente se usan para enfermos que deben estar bajo anticoagulantes durante largo tiempo, debido a su mayor comodidad de administración.

FIBRINOLITICOS

Se consideran medicamentos fibrinolíticos aquellos capaces de disolver un trombo de fibrina intravascular, la introducción de la terapéutica fibrinolítica en clínica ha sido dificultosa, fundamentalmente debido a la dificultad en la obtención de preparados con pureza suficiente para poder administrarlos sin reacciones secundarias, ya que se desconocía su mecanismo de acción, lo que impedía lograr efectos líticos sin peligro de aparición de accidentes hemorrágicos.

Los dos medicamentos fibrinolíticos más usados en clínica son activadores de la fibrinólisis: la Urokinasa y la Estreptokinasa. Ultimamente los resultados preliminares con t-PA (activador hástico del plasminógeno) son del todo prometedores.

Estreptokinasa

Es una proteína bacteriana extraída de cultivos de estreptococos beta hemolíticos.

La estreptokinasa no transforma directamente el plasminógeno en plasmina, sino que forma con éste un complejo activador capaz de activar en un segundo tiempo el plasminógeno en plasmina.

Su utilización presenta una serie de limitaciones debido a sus características: su antigenicidad, la posibilidad de provocar reacciones tóxicas o pirógenas y un efecto menos selectivo sobre el plasminógeno del trombo, provocando una fibrinólisis general que conlleva una mayor posibilidad de accidentes hemorrágicos. (BELL, W.R., 1.975).

Urokinasa.

Es una endopeptidasa extraída de la orina que transforma el plasminógeno en plasmina. La principal ventaja de la urokinasa en relación con la estreptokinasa es su acción mas selectiva sobre el plasminógeno del trombo, por lo que es mas fibrinolítica que fibrinogenolítica, causando una hiperplasminemia menor y por lo tanto menor posibilidades de complicaciones hemorrágicas. Tampoco provoca reacciones alérgicas ni la formación de anticuerpos. (WHITE, W.E., 1.966).

t-PA; Activador Hístico del Plasminógeno

Se han descrito diversos activadores del plasminógeno extraídos de diferentes tejidos orgánicos así como de diversos tumores malignos y se ha observado que existe identidad inmunológica, entre el t-PA obtenido a partir del melanoma y el de origen de útero humano. Ambos activadores son inmunológicamente distintos de la urokinasa y por otra parte tienen una alta afinidad por -

la fibrina a diferencia de la urokinasa. Esta alta afinidad del t-PA por la fibrina casi no origina modificaciones de los sistemas de coagulación y fibrinoliticofisiológicos (COLLEN, D., 1.986).

Tanto en estudios experimentales como en los realizados en humanos se ha demostrado que potencialmente el t-PA es el agente fibrinolítico ideal. No obstante, su obtención a partir de células de melanoma humano, tejidos humanos o sangre es extremadamente difícil por su escasa concentración en los mismos. Para superar este problema recientemente se ha logrado sintetizar el t-PA mediante ingeniería genética (rt-PA; activador hístico del plasminógeno recombinado). Esta nueva tecnología aporta la posibilidad de obtener grandes cantidades de activador para utilizarlo ampliamente en clínica (VERSTRAETE, M. 1.986).

AGENTES HEMORREOLOGICOS

La posibilidad de mejorar la irrigación de los tejidos mediante un mecanismo independiente de la vasodilatación empezó a considerarse seriamente hace ya algunas décadas.

A pesar de que la viscosidad sanguínea tiene una influencia aparentemente baja sobre el flujo, se postuló que la disminución de la misma podría tener una repercusión favorable sobre la irrigación de los tejidos isquémicos. (A. LARCAH y J.F. STOLZ, 1.970).

Hemodilución

La primera experiencia de disminuir la viscosidad de la sangre para favorecer la irrigación del tejido isquémico parten de la hemodilución mediante dextranos. Estas experiencias fueron alentadoras pero no eran accesibles a un colectivo médico amplio.

Pentoxifilina

Es el primer fármaco hemorreológico que actúa sobre la deformidad del eritrocito y la viscosidad sanguínea, sin embargo su eficacia se ha puesto en duda.

Bluofomedil, Suloctidil, Vinburghina

Son otros agentes farmacológicos con supuesta actividad hemorreológica.

Hoy en día se ha puesto muchas esperanzas en esta nueva era terapéutica.

Desfibrinadores

La crisis del fibrinógeno circulante se ha usado para reducir la viscosidad plasmática. Si bien faltan ensayos clínicos controlados parece existir un buen grado de aceptación.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

El importante papel de las plaquetas en la arteriosclerosis ha conducido a la creencia de que los antiagregantes plaquetarios podrían ser la medicación con mayor futuro para el tratamiento de la trombolisis.

Sin embargo, los ensayos clínicos efectuados han evidenciado que el papel de estos agentes se limita a la prevención de la trombosis, no habiéndose demostrado ningún efecto beneficioso directo sobre la circulación de la sangre.

Hasta la fecha los antiagregantes plaquetarios han demostrado ser agentes eficaces para la prevención secundaria de trombosis, pero no se ha demostrado en ningún caso que posean eficacia clínica terapéutica más allá de su valor profiláctico.

A.A.S.

El mecanismo por el cual el AAS inhibe la función plaquetaria viene mediado por la acetilación irreversible de la enzima ciclooxigenasa plaquetaria, bloqueando por lo tanto la conversión del ácido araquidónico en PGG_2 e impidiendo en consecuencia la formación de Tromboxano A_2 (Roth, G.L., 1.975). Por este mismo mecanismo de acetilación bloquea la producción de Prostaciclina ya que impide así mismo la transformación del ácido araquid-

dónico de la célula endotelial en PGI_2 (Burch, J.W., 1.978).

Dipiridamol

El dipiridamol reduce la agregación plaquetaria primaria y secundaria "ex vivo" pero no "in vitro" (Best, L.C., 1.979).

Los resultados "ex vivo" se explican por su efecto inhibidor de la fosfodiesterasa, con el subsecuente aumento de las concentraciones de AMP cíclico en las plaquetas. Recientemente, se ha demostrado que el dipiridamol a dosis terapéuticas es capaz de inhibir la agregación plaquetaria estudiada en sangre total tanto "in vitro" como "in vivo", siendo este efecto probablemente debido a una interacción con los hematíes y reduciendo la reincorporación de adenosina, que es un potente estimulador de la adenilciclase, y por lo tanto niveles elevados de adenosina también contribuyen a incrementar los niveles de AMPc. (Gresele, P., 1.986).

El dipiridamol potencia el efecto de AAS, lo que justifica la asociación de ambos medicamentos.

Ticlopidina

Parece ser el antiagregante plaquetario más potente de los comercializados. Este nuevo fármaco tiene un efecto sobre

el funcionalismo plaquetario más activo que el de los otros antiagregantes plaquetarios empleados en clínica.

La estructura química de la ticlopidina y su mecanismo de acción son también distintos a los fármacos utilizados clásicamente. (O'Brien, J.R., 1.983).

Sus efectos se manifiestan por una modificación de todos los parámetros clásicos del funcionalismo plaquetario (tiempo de sangría, agregación plaquetaria, supervivencia plaquetaria), mientras que los otros fármacos antiagregantes utilizados afectan únicamente alguno de ellos. Su efecto sobre la agregación plaquetaria se debe fundamentalmente a la inhibición de la fijación del fibrinógeno sobre el complejo glucoprotéico IIb - IIa de la membrana plaquetaria. (Diminno, G., 1.985).

Trifusal

Tiene similitud estructural con el A.A.S. si bien a nivel biológico resulta superior al A.A.S. a nivel clínico no se ha demostrado plenamente su eficacia.

VASODILATADORES

La medicación vasodilatadora comprende un conjunto de sustancias activas farmacológicas de polimorfa procedencia, que tienen como característica común la propiedad de aumentar el calibre arteriolar. Su objetivo, en teoría, sería el de intensificar el caudal circulatorio y mejorar en consecuencia la oxigenación tisular. Todos ellos se comportarían fundamentalmente como vasodilatadores periféricos, siendo capaces de favorecer la circulación colateral y de disminuir la mayor o menor obliteración vascular.

En general estos fármacos dilatan el calibre arteriolar de los vasos subyacentes a la estenosis, determinando una diferencia de presión que favorece el flujo circulatorio. Al mismo tiempo, las propiedades metabólicas que muchos de ellos poseen, favorecen la atenuación de los efectos de la isquemia y su administración a largo plazo mejora las posibilidades de aparición de una circulación colateral. (VALDECASAS, 1.972).

Se puede afirmar que gran parte de los estudios realizados, resaltando las propiedades de los medicamentos vasodilatadores en las enfermedades oclusivas arteriales crónicas, suele basarse en observaciones, la mayor parte de las veces muy subjetivas y exentas de un control riguroso, especialmente por la dificultad de valorar datos tan variables como la mejoría de la sensación dolorosa. (GIFFORD, 1.975).

CLASIFICACION DE LOS FARMACOS VASODILADORES

		- Derivados isoquinoleicos
Vasodilatadores	Acción inespecífica	- " de las Furocromonas
		- " del Mandélico
Musculotropos		- Otros Derivados
	Acción específica	- Derivados del Ac. Nicotínico
		- " Piperacínicos
		- " Benzofuránicos
		- " Xantínicos
		- " Hidracínicos
		- " Piridinólicos
		- Alcaloides de la Vinca
		- Alcaloides del Cornezuelo
Simpaticolíticos	- " de la Ranwolfia	
	- Derivados Imidazólicos	
	- " Haloalkilaminas	
Simpaticomiméticos		
Péptidos vasodilatadores		
Enzimas proteolíticos		

* En esta clasificación delimitamos aquellos fármacos que, aún com-
portándose como vasodilatadores, son de uso específico en la tera-
pia de la hipertensión o isquemia coronaria. (MUNDO SALVADOR, 1.979).

Derivados Isoquinolínicos

La PAPAVERINA actúa sobre la fibra lisa muscular en general relaja la musculatura lisa de los grandes vasos produciendo vasodilatación. Para obviar las propiedades similares a la morfina que tiene este alcaloide han surgido una serie de sustancias derivadas entre las que destaca la Etaverina y el Paveril.

Derivados de las Furocromonas

La KAELLINA posee una actividad similar a la papaverina aunque de menor entidad.

Derivados del Mandélico

El CICLANDELATO es el más importante: su efecto farmacológico es similar a la papaverina, es un fármaco poco tóxico.

Otros Vasodilatadores Inespecíficos

El BENCICLANO relajante musculotrópico de fibra lisa con especial selectividad a nivel periférico; provoca efecto bloqueante del calcio y ostenta propiedades anticolinérgicas y anti-histamínicas.

El FENOXEDIL aparte de su efecto vasodilatador perifé-

rico tiene efectividad muy selectiva sobre el flujo vertebral. (BESSIN, 1.975). La BUTALAMINA también con efecto vasodilatador generalizado.

Derivados del A. Nicotínico

El A. NICOTINICO y sus derivados poseen efecto vasodilatador periférico, debido a que el efecto vasodilatador del A. Nicotínico es demasiado rápido se introdujeron una serie de derivados entre los que destaca el Romiacol, el Nicotinato de Inositol y el Nicotinato de Xantinol. Todas estas sustancias provocan una amplia vasodilatación periférica, siendo capaces también de antagonizar los efectos vasoconstrictores producidos por la adrenalina.

Derivados Piperacínicos

La CINARICINA es el mas empleado en forma de clorhidrato, tiene acción vasodilatadora y antagoniza la vasoconstricción.

La FLUNARICINA parece tener mayor actividad sobre el flujo sanguíneo cerebral. (TOYODA, 1.975).

Derivados Benzofuránicos

El NAFTIDROFURIL, BENFURADIL y CETIEDIL son los mas utilizados, tienen efecto similar a la papaverina y acción anti-

bradiquinina.

Derivados Xantínicos

La PENTOXIFILINA y PENTIFILINA tienen especial actividad vasodilatadora periférica por lo que son los más utilizados en las isquemias vasculares periféricas. (OLIVARIN, 1.975).

Derivados Hidracínicos

La DIHIDRALACINA con acción vasodilatadora bastante selectiva sobre el territorio vascular del cerebro.

Derivados Piridinólicos

El PIRIDINOLCARBAMATO es el más importante, tiene acción antiaterogénica principalmente por inhibición de la actividad de la bradiquinina; disminuye la resistencia vascular periférica y bloquea la actividad vasoconstrictiva de la noradrenalina. (GRANDISON, 1.976).

Alcaloides de la Vinca

La VINCAMINA es el más importante, tiene efecto vasodilatador cerebral. La Apovincamina es más activa. De esta serie, es el ester etílico del ácido apovincamínico el más activo.

Alcaloides del Cornezuelo de Centeno

La ERGOTOXINA es el principal del grupo, su dihidrogenación refuerza su actividad bloqueante alfa adrenérgica, mostrando gran actividad simpaticolítica.

Alcaloides de la Ranwolfia

La RAUBASINA es el mas importante, está provisto de una actividad adrenolítica alfa y que es capaz de producir una vasodilatación moderada.

Derivados Imidazólicos

La TOLAZOLINA y la AZAPETINA son los mas importantes, tienen como característica común la facultad de ocupar los receptores adrenérgicos alfa e inhibir por lo tanto, la respuesta de este tipo inducida por la noradrenalina y adrenalina, dando lugar a una vasodilatación y disminución de la resistencia periférica.

Derivados de las Haloalkilaminas

La FENOXIBENZAMINA es el mas importante, tiene un marcado efecto alfa bloqueante, provocando vasodilatación, hipotensión y disminución de la resistencia periférica.

Simpaticomiméticos

La USOXUPRINA, el BAMEAN y la NYLIDRINA son los fármacos más importantes de este grupo. Todos ellos tienen mucho interés desde el punto de vista de su actividad vasodilatadora. Estas sustancias, aún perteneciendo al grupo de los fármacos simpaticomiméticos estimulantes de los receptores beta adrenérgicos, tienen una actividad muy selectiva sobre los vasos sanguíneos de los territorios muscular, esquelético y cerebral.

Péptidos Vasodilatadores

La BRADIQUININA sobresale entre ellos, tiene una alta potencia vasodilatadora, la cual se manifiesta especialmente a nivel de los vasos periféricos (ROCHA E SILVA, 1.948).

La Eledoisina y Fisalemina son también dos polipéptidos que provocan en general un notable efecto vasodilatador e hipotensivo.

Enzimas Proteolíticas

La KALICREINA es el más importante de ellos, esta sustancia es capaz de liberar la bradiquinina a partir del quinínogeno provocando de manera indirecta efecto vasodilatador periférico.

PROSTAGLANDINAS

INTRODUCCION

Desde 1.966 se sabía de la contribución de algunas PGs en el control de la agregación plaquetaria (PGE_1 inhibía y PGE_2 podía inhibir a concentraciones mayores de 1 nM y estimular a concentraciones inferiores). Sin embargo, los hallazgos más trascendentales no se produjeron hasta mediados de los años setenta. En 1.975 Hamberg y cols. identificaban el TXA_2 como el mediador de la agregación plaquetaria inducida por el AA y el endoperóxido cíclico PGG_2 cuando se añadían a suspensiones de plaquetas humanas lavadas (acción que se unía a la ya conocida vasoconstricción). Por otro lado, en 1.976, el grupo de Moncada y Vane descubrían la prostaciclina (PGI_2), una sustancia inestable formada en la pared vascular a partir de los endoperóxidos cíclicos y que se comportaba como un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario. Se proponía entonces que TXA_2 y PGI_2 representaban los polos opuestos de un mismo mecanismo homeostático implicado en la regulación de la agregación plaquetaria. Evidencias posteriores no han hecho otra cosa que confirmar tal hipótesis (Moncada y Vane, 1.979). La agregación plaquetaria se entiende así como un desequilibrio funcional de la relación PGI_2/TXA_2 a favor de éste último, bien por su exceso o por déficit de la PGI_2 .

ANTECEDENTES HISTORICOS

Las prostaglandinas (PGS) constituyen un grupo de ácidos grasos cíclicos con acciones biológicas variadas y potentes que afectan prácticamente a todos los sistemas orgánicos de numerosas especies, incluida la humana. El nombre de prostaglandina fué utilizado por vez primera por el fisiólogo sueco U.S. Von Euler, a principios de la década de 1.930, para referirse a una sustancia de carácter ácido y liposoluble encontrada en el semen, en la próstata y en las vesículas seminales. Observó que dicha sustancia provocaba el descenso de la presión sanguínea y estimulaba la contracción de ciertos músculos lisos. (Von Euler, 1.934). Al principio se pensó que la prostaglandina era una sustancia simple, secretada de modo característico por el tracto genital masculino, pero investigaciones posteriores demostraron que existen muchas clases de prostaglandinas con acciones en múltiples tejidos y a través de diversos mecanismos. La estructura de la prostaglandina fué establecida en 1.960 por S. Bergström y sus colaboradores en Suecia, quienes inicialmente lograron aislar dos principios activos, las prostaglandinas E y F en las vesículas seminales del carnero. (S. Bergström y Cols., 1.960). Posteriormente se descubrió una actividad biológica atribuible a un tercer

tipo de prostaglandina, la PGA en la médula renal del conejo. En los últimos quince años se ha completado el cuadro de los compuestos prostaglandínicos con la identificación de un poderoso agente agregante plaquetario y vasoconstrictor el tromboxano A₂ (Hamberg y Cols. 1.974), y poco después con el descubrimiento del último compuesto de la serie; la prostaciclina, otro producto terminal del metabolismo de las prostaglandinas y que ejerce acciones opuestas a las del tromboxano A₂. (Moncada y Cols. 1.976).

Al desarrollo de este campo de investigación contribuyó no solamente la constatación de las múltiples e interesantes acciones de las prostaglandinas, sino la demostración de que el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos bloqueaban la biosíntesis de prostaglandinas. (Vane y Cols. 1.971). Esta observación estimuló el interés por el papel que podrían jugar estas sustancias en situaciones como la inflamación y la fiebre, en un intento de esclarecer los mecanismos implicados en la acción de un fármaco de uso tan común y eficaz como el ácido acetilsalicílico (AAS).

En la actualidad se dispone de prostaglandinas sintéticas con una mayor especificidad y duración de acción que las naturales y para ellas se prevé un brillante futuro en el tratamiento de enfermedades como el asma bronquial o la hipertensión arterial. En otras ocasiones habrá de actuarse mediante una inhi-

bición de su síntesis o de sus efectos (fármacos antiinflamatorios o utilización de análogos estructurales) cuando un posible exceso de producción sea el responsable de la aparición de los cuadros patológicos.

ASPECTOS ESTRUCTURALES

Todas las prostaglandinas naturales derivan biológicamente de la ciclación de ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono. Como estructura básica se considera el ácido prostanoico, del que derivarían todas las prostaglandinas (véase fig. 1). El ácido prostanoico posee 20 átomos de carbono que se numeran del 1-20 partiendo del radical carboxilo hasta el grupo metilo terminal. En su mitad presenta un anillo ciclopentano, resultado de un replegamiento de la cadena entre C_8 y C_{12} .

Las prostaglandinas se diferencian entre sí por el grado de sustitución e insaturación en el anillo así como por las cadenas laterales alifáticas que les confieren su actividad biológica específica. En lo que se refiere al anillo ciclopentano, las diferencias entre las prostaglandinas A, E, y F estriban fundamentalmente en los grupos hidroxilo o ceto de los carbonos 9 y 11. La PGE únicamente se difiere de la PGF en que en la posición

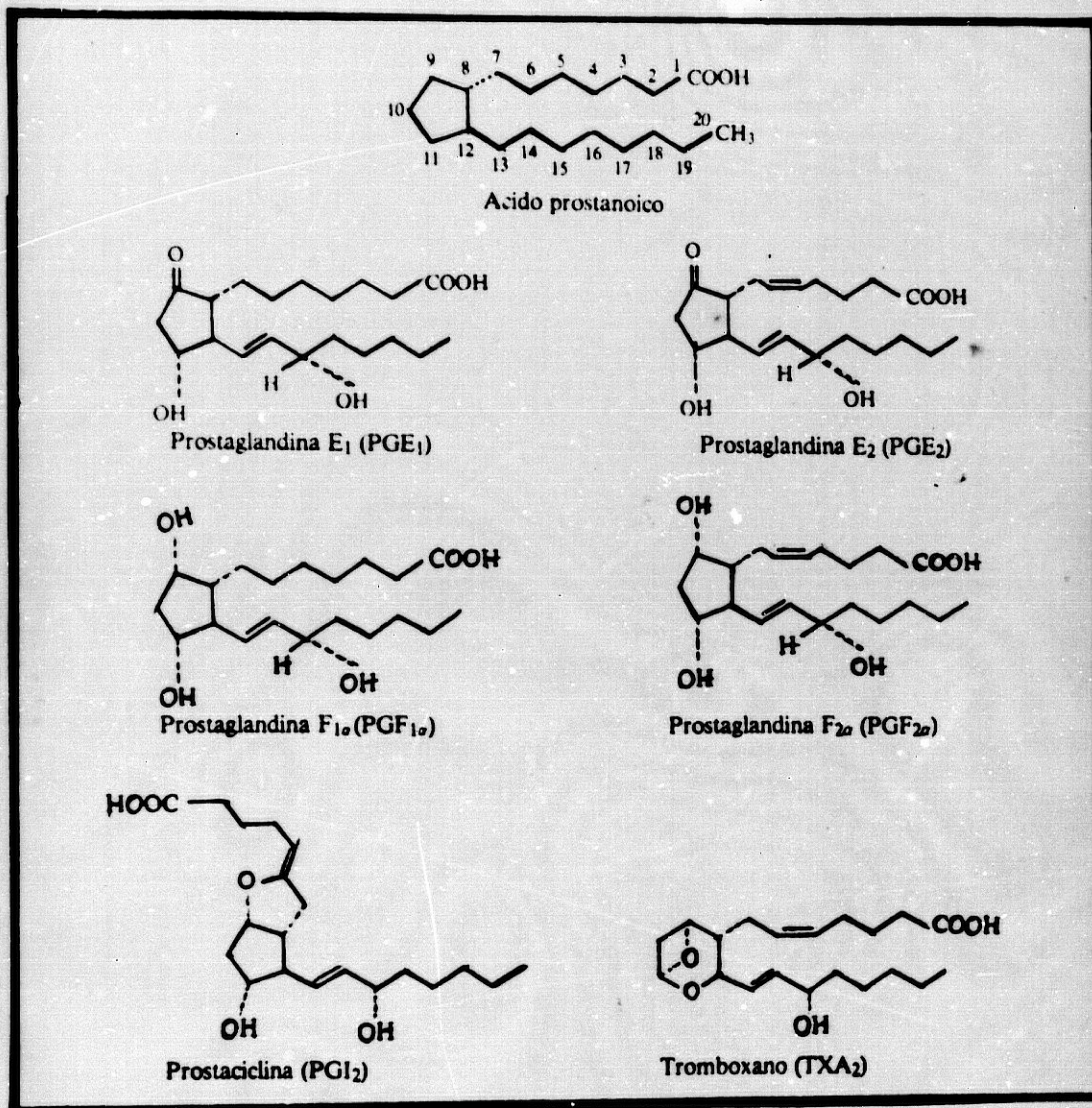


Figura 1.- Estructura de las prostaglandinas

9 de PGE, existe un grupo cetónico, mientras que en la misma posición en la PGF existe un grupo hidroxílico, lo cual da lugar a dos tipos estereoquímicos de PGF, de los cuales, la PGF_{alfa} es la que se produce en la naturaleza. Las denominaciones PGE₁, PGE₂, PGE₃ indican el número de dobles enlaces presentes en las cadenas laterales. El subíndice uno indica que el doble enlace está entre C₁₃ y C₁₄, el dos entre C₅ y C₆ y el tres entre C₁₇ y C₁₈. Se considera, a partir de experiencias de sustitución química, que el enlace entre C₁₃ y C₁₄ es necesario para la actividad biológica de las prostaglandinas. De todas las prostaglandinas las PGX₂ constituyen con mucho la clase más abundante en la naturaleza.

BIOSÍNTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS

Los precursores inmediatos de la síntesis de prostaglandinas están constituidos por los ácidos grasos insaturados esenciales que se esterifican para dar lugar a fosfolípidos de membrana, triglicéridos y esteroides. Concretamente, para la PGE₁ y la PGF_{1-alfa}, el precursor es el ácido dihomo-linolénico, y para la PGE₂ y la PGF_{2-alfa} el precursor es el ácido araquidónico. La PGE₃ puede formarse a partir del ácido eicosapentanoico. La vía de síntesis más utilizada en los tejidos de los mamíferos consiste en la formación de PG₂S derivadas del ácido araquidónico.

El ácido araquidónico (AA) procede en los mamíferos de los productos ingeridos con la dieta y sobre todo de la biosíntesis endógena a partir del ácido graso esencial linoleico. Puesto que el ácido araquidónico circulante se encuentra en niveles muy pequeños, se piensa que la biosíntesis endógena de prostaglandinas es catalizada por la fosfolipasa que liberaría el ácido graso esencial con la siguiente formación de prostaglandinas (Flower y Blackwell, 1.976). La figura 2 A representa los distintos centros de actuación de las fosfolipasas sobre el fosfolípido fosfatidilcolina. El primer paso de la biosíntesis de prostaglandinas sería por tanto la hidrólisis del enlace del ácido araquidónico en la segunda posición de la molécula de glicerol de los fosfolípidos de membrana. La figura 2 B ilustra dos vías posibles por las que el ácido araquidónico es liberado de los fosfolípidos. La primera, gracias a la fosfolipasa A_2 presente en muchos tipos de células que al ser activada cataliza la hidrólisis con liberación de una molécula de ácido araquidónico y un lisofosfolípido. La segunda posibilidad vendría de la mano de una fosfolipasa C que rompería el enlace del ácido fosfórico a nivel del tercer carbono de la molécula de glicerol, teniendo como resultado la aparición de 1,2 diacilglicerol. Posteriormente a través de la acción de una lipasa de glicéridos se origina, monoacilglicerol y ácido araquidónico.

La activación de las fosfolipasas constituye la prime-

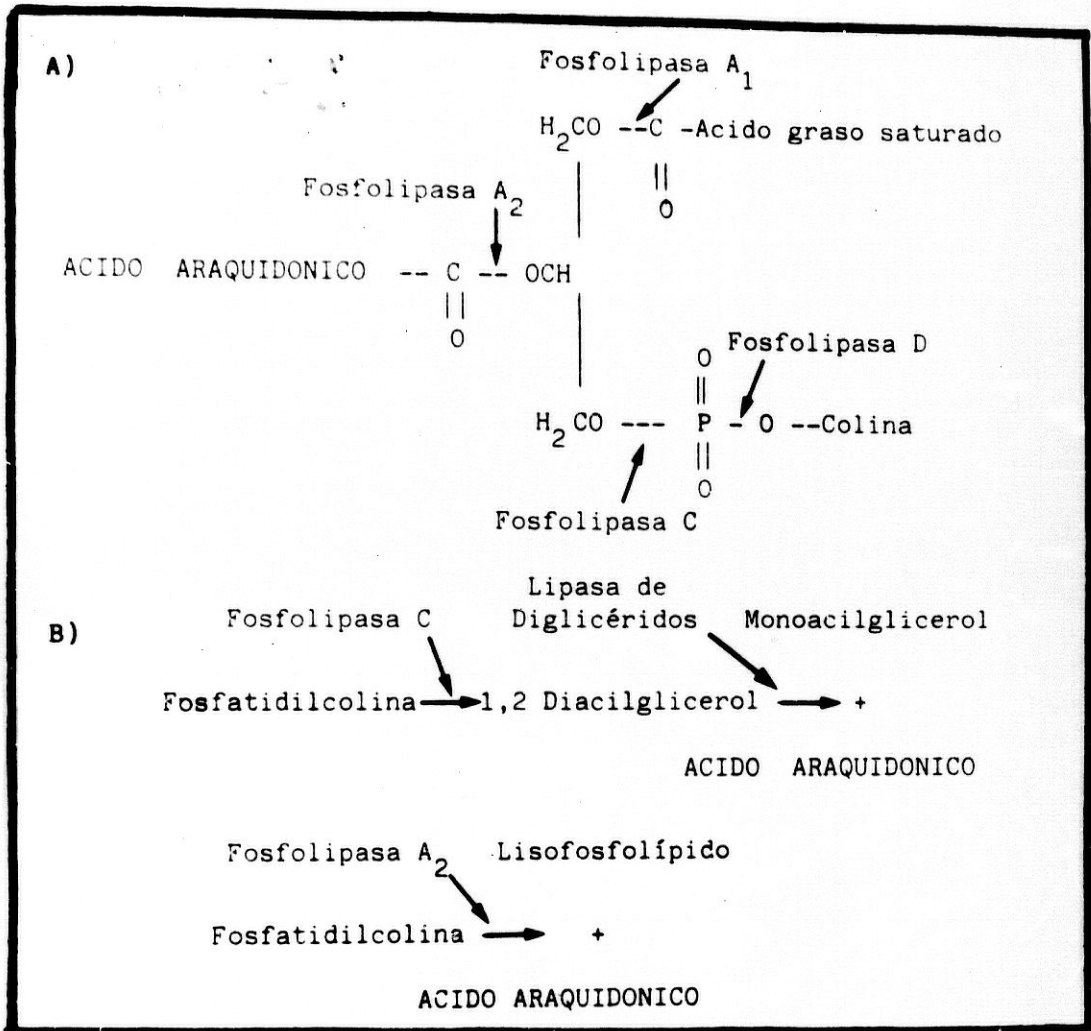


Figura 2. A) Lugares de actuación de las distintas fosfolipasas.
 B) Liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana en el concurso de la fosfolipasa A₂ o de la fosfolipasa C seguida de una lipasa de diglicéridos.

ra etapa en la síntesis y liberación de las prostaglandinas. En la actualidad se conocen una amplia gama de estímulos capaces de inducir la producción de prostaglandinas en diversos tipos celulares. Entre ellos la adrenalina, la angiotensina, la tirotrona, etc., hasta formar una larga serie que incluye la isquemia y las agresiones mecánicas. Hasta el momento no se conoce el grado de especificidad por las distintas células del organismo y si participan o no receptores en el proceso de activación ya mencionado (Flower, 1.978). En este momento resulta apropiado mencionar la existencia de agentes con interés farmacológico que interfieren con esta primera etapa activada por la fosfolipasa. Los glucocorticoides, la cloroquina y la quinacrina son todos ellos compuestos que por inhibir a este enzima bloquean a un nivel superior la cadena biosintética que conduce a la formación de prostaglandinas y leucotrienos (ver más adelante) hecho este que en parte justifica los múltiples efectos observados y las variadísimas indicaciones que existen para el uso clínico de los glucocorticoides.

Una vez sintetizado el ácido araquidónico aparecen dos posibles grandes vías biosintéticas la de la lipooxigenasa y la de la ciclooxigenasa o prostaglandinsintetasa (fig. 3).

Vía de la lipooxigenasa

Por este camino se forman sucesivamente un 12-hidrop-

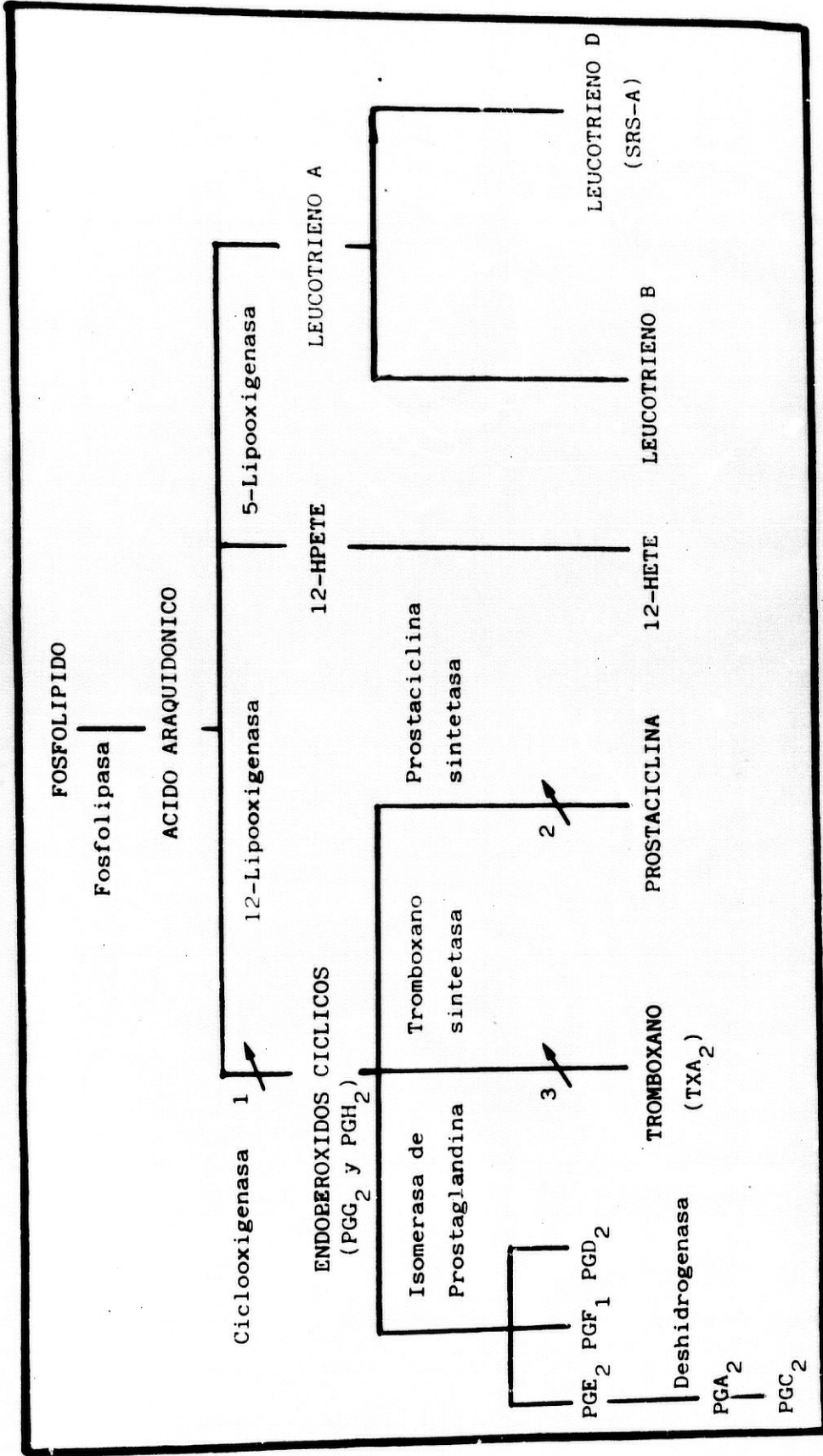


Figura 3. Biosíntesis de las prostaglandinas. En el esquema puede apreciarse una batería de enzimas. En primer término, la fosfolipasa fija a la membrana es activada por estímulos neurales, hormonales o tóxicos ligerándose ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de membrana. Los sitios de acción de los inhibidores de la ciclooxigenasa, los inhibidores de la prostaciclina y los inhibidores de la tromboxano sintetasa aparecen señalados en los números 1, 2 y 3 respectivamente.

róxido del ácido araquidónico inestable (5-HPETE), y por el concurso de una peroxidasa es transformado el hidróxido del ácido araquidónico estable (5-HETE) (fig. 3). En los leucocitos esta vía da lugar a la formación de 5-HPETE el cual a su vez se convierte en un grupo de compuestos llamados leucotrienos (A, B, C y D). El leucotrieno D es un derivado cisteínico del ácido araquidónico, que ha sido recientemente asimilado a la sustancia de reacción lenta (SRS) a la que se implica como mediador de las reacciones de anafilaxia en distintos animales de experimentación y de la crisis de asma en el hombre.

Vía de la ciclooxigenasa o prostaglandinsintetasa

Localizada en la fracción microsomal y en la mitocondrias, se trata del enzima y vía metabólica de mayor importancia envuelta en la síntesis de prostaglandinas; a través de ella se forma en primera instancia, el endoperóxido biológicamente activo, PGG_2 , el cual es convertido en PGH_2 , estableciéndose un equilibrio entre ambos endoperóxidos ya ciclados (fig. 3).

A partir de PGG_2 y PGH_2 se generarían las prostaglandinas clásicas PGE_2 , $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$ y PGD_2 , productos éstos que son relativamente estables. La formación de PGA_2 (por deshidratación de PGE_2 en la posición 10 del anillo) es bastante controvertida actualmente, pero explicaría a su vez la aparición de PGC_2 . Todas

las prostaglandinas así biosintetizadas alcanzan concentraciones - muy pequeñas, del orden de 10^{-8} a 10^{-7} M, en la mayoría de tejidos tales como sistema nervioso central, riñón, pulmón, suprarrenales, líquido seminal y menstrual. Adicionalmente y en el seno de las plaquetas, la PGG_2 y la PGH_2 inestables, se metabolizarían por medio de la tromboxano sintetasa originando el agente agregante - plaquetario tromboxano A_2 (TXA_2), inestable que se convierte en - tromboxano B_2 (TXB_2), estable y relativamente inactivo. Finalmente y a nivel del endotelio vascular acontece una transformación más: mediante la prostaciclina sintetasa se obtiene PGI_{2-alfa} (prostaciclina), inestable y con acción vasodilatadora y antiagregante, la cual es a su vez metabolizada a 6-ceto- PGF_{1-alfa} inerte y estable.

En resumen las PGs se forman en múltiples elementos celulares a partir de los endoperóxidos de PG derivados de los ácidos grasos esenciales, en respuesta a una amplia batería de estímulos.

Interferencia farmacológica de la biosíntesis de las prostaglandinas.

Uno de los factores que ha influido más decisivamente y ha sido más ampliamente utilizado en la investigación de las acciones fisiológicas de las prostaglandinas, fué el hallazgo de que el AAS, la indometacina y otros agentes antiinflamatorios inhiben la síntesis de prostaglandinas (Smith y Willis, 1.971; Ferreira y Cols. 1.971; Vane, 1.971). El mecanismo de tal inhibición, reside en su acción a nivel del enzima clave de la biosíntesis, la ciclooxigenasa. Concretamente, el AAS acetila el enzima de forma irreversible (Roth y Cols. 1.975). Junto a los agentes antiinflamatorios que inhiben de forma general la síntesis de prostaglandinas, se han podido descubrir otros que afectan más selectivamente, a alguna vía en particular de transformación de los endoperóxidos cíclicos. Es el caso del imidazol y sus derivados que por actuar sobre la tromboxano sintetasa previenen la formación de tromboxano A₂ sin afectar a la síntesis del resto de las prostaglandinas, incluyendo a la prostaciclina (Moncada y Cols. 1.977); este hecho podría ser potencialmente útil en el tratamiento de procesos tromboembólicos. Por el contrario, experimentalmente, también resulta posible lograr la inhibición de la prostaciclina sintetasa sin alterar otras vías del metabolismo del ácido araquidónico. A este respecto la tranilcipromina y los peróxidos lipídicos son inhibidores selectivos de la formación de prostaciclina (Moncada y Cols. 1.976).

Todos los fármacos citados han resultado extremadamente útiles como herramientas de trabajo para estudiar la posible implicación de las prostaglandinas en determinadas situaciones patológicas. Sin embargo, su utilidad terapéutica se ha visto frenada al no obtenerse siempre con ellos, los defectos buscados. Estos fármacos actúan inhibiendo algunas fases en el proceso de la biosíntesis de las prostaglandinas y como consecuencia pueden alterar la oferta de sustratos a determinados enzimas. En este sentido se ha sugerido que la inhibición de la ciclooxigenasa por los antiinflamatorios no esteroideos, incrementa la cantidad de ácido araquidónico disponible para ser utilizada por la vía de la lipooxigenasa, que no se ve afectada por estos fármacos, con el consiguiente incremento en la formación de leucotrienos. Esta combinación de factores podría explicar las crisis desencadenadas por el uso del AAS en pacientes asmáticos (Engineer y Cols. 1.978).

Por último, una forma comparativamente mucho más simple y desprovista de efectos adversos para modificar la composición en ácidos grasos de los fosfolípidos de membranas y consecuentemente los productos de la biosíntesis de prostaglandinas, son los cambios en la dieta mediante la suplementación de la misma con determinados ácidos grasos. Los ácidos grasos w-3 poliinsaturados, se comportan como inhibidores competitivos de la ciclooxigenasa. Recientemente, se ha demostrado que uno de estos compues-

tos, el ácido eicosapentanoico, aún siendo un mal substrato de la ciclooxigenasa, es no obstante convertido en tromboxano A_3 (un debil agregante plaquetario) y PGI_3 (un fuerte inhibidor de la agregación plaquetaria) lo cual junto con la no formación de tromboxano A_2 , explicaría el efecto antitrombótico de las dietas enriquecidas en este ácido graso (Culp y Cols. 1.979). La baja incidencia de arteriosclerosis y sus complicaciones entre los esquimales de Groenlandia, podría en buena parte deberse al alto contenido de ácido eicosapentanoico en su alimentación (Dyerberg y Cols. 1.978).

DEGRADACION DE LAS PROSTAGLANDINAS

Una de las características fundamentales de las prostaglandinas es su corta vida media cuando se administran por vía intravenosa. En efecto, se considera que al cabo de dos minutos solamente queda sin metabolizar un 3 % de la PGE administrada. Es más, el hecho de que las PGE y PGF sean inactivadas por completo a su paso por el pulmón hace que no puedan ser consideradas como hormonas circulantes en sentido clásico (Gramstrom, 1.972). No sucedería lo mismo con los compuestos PGA y PGI, ambos vasodilatadores, que escapan selectivamente de la destrucción pulmonar y en consecuencia podrían teóricamente actuar como sustancias circulantes (Piper y Cols. 1.970). En términos generales, el organismo dispone de sistemas de inactivación de prostaglandinas muy eficaces y ampliamente distribuidos particularmente en bazo, riñón, tejido adiposo, intestino, hígado, testículo y sobre todo pulmón.

La etapa inicial del catabolismo de las PGs (véase fig. 4) es la oxidación del grupo 15-OH por medio de la 15-PG deshidrogenasa, dando paso a la forma inactiva 15 ceto. Las formas 15-ceto así obtenidas son posteriormente reducidas a 15-ceto-13, 14-dihidro, reacción catalizada por la prostaglandina 13-reductasa. En una fase posterior, los 15-ceto-13, 14-dihidroprostaglandinas son transformados en los compuestos hidrosolubles que apare-

cen en la orina, por un proceso de beta oxidación del radical carboxilo con la pérdida de un fragmento de cuatro carbonos y la oxidación del carbono terminal de la cadena omega. Los 15-ceto-13, 14-dihidroprostaglandinas pueden además siguiendo una vía alternativa, convertirse en 13, 14-dihidroprostaglandinas que ocasionalmente poseen una actividad biológica equivalente, si no mayor a la de sus precursores. El metabolismo de PGI_2 y tromboxano A_2 ha sido previamente mencionado.

**EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS PROSTAGLANDINAS. SU PARTICIPACION
EN PATOLOGIA Y SU INTERES EN TERAPEUTICA**

El estudio de las acciones biológicas de las prostaglandinas (PGs) y productos relacionados es uno de los campos más amplios y cambiantes de la actualidad, no sólo por la diversidad de las sustancias que componen el grupo que hace incluso difícil su denominación genérica (prostanoides, eicosanoides), sino también por la cantidad y variabilidad de sus efectos. Por otra parte, es frecuente la conflictividad de los datos publicados por los numerosos grupos de trabajo, lo cual hace que el tema esté inevitablemente denominado por la descripción de los resultados más que por las conclusiones.

Mecanismos de acción

En muchos tejidos las PGs modifican los niveles de cAMP alterando la actividad de la adenilciclase. El sentido de esta modificación puede variar para una misma PG dependiendo del tejido donde actúe. Así, es relativamente frecuente que una PG estimule la formación de cAMP en un tejido y la inhiba en otro. La prostaciclina (PGI_2) constituye una notable excepción, en todos los tipos celulares ensayados eleva los niveles de cAMP (Moncada y Vane, 1.978).

La inhibición de la síntesis de PGs bloquea la elevación de los niveles de cAMP que producen algunas hormonas. Ello ha sugerido la idea de que las PGs cumplen un papel ensamblador entre el receptor hormonal y la adenilciclase. La fijación de la hormona a su receptor causaría un incremento de la producción de PGs, las cuales a través probablemente de receptores específicos actuarían modificando la actividad de la adenilciclase. Así, las PGs constituirían el segundo mensajero y el cAMP el tercero (Lee, 1.984).

Algunos efectos de las PGs parecen sin embargo independientes de la actividad adenilciclase. Se han descrito relaciones con la guanilatociclase y sobre todo con los niveles intracelulares de calcio. En este sentido hay evidencia de que el trom-

boxano A_2 (TXA_2) actúa como un ionóforo de calcio, facilitando el paso del ión a través de las membranas (Owen y Le Breton, 1.981).

Aparato renal (riñón)

Las acciones que las PGs ejercen a nivel del riñón son diversas, contribuyendo con su presencia al mantenimiento de una función renal adecuada. Además, a través de él, tienen una nítida repercusión sobre el sistema cardiovascular.

Flujo sanguíneo renal y excreción de sodio y agua

La administración de PGs de las series A y E así como la PGI_2 producen un aumento del flujo renal y de la excreción de sodio y potasio. Los mismos efectos se consiguen con el ácido - araquidónico (AA), y se inhiben por indometacina, lo cual habla - a favor de que las PGs sintetizadas en riñón cumplen la misión de regular el flujo sanguíneo y probablemente los procesos de transporte tubular (Moncada y Cols., 1.985).

Los diuréticos de asa producen, junto con la natriuresis, un incremento de la excreción urinaria de PGE. Aunque esta

observación sugiere una mediación prostaglandínica en su acción diurética, no se ha podido descartar la posibilidad de que sea una mera consecuencia de la propia diuresis. Sin embargo, algunos autores han descrito que la indometacina interfiere con el efecto salurético de la furosemida, probablemente a través de una inhibición de la vasodilatación renal inducida por el diurético. Tanto la furosemida como el ácido etacrínico inhiben la degradación enzimática de las PGs y aumentan la disponibilidad de AA. El incremento de la concentración de PGs resultante de ambas acciones sería el responsable de la vasodilatación renal inducida por ambos, que sería, por tanto, susceptible de ser bloqueada por inhibidores de la ciclooxigenasa (Lant, 1.985).

La producción de PGs se ve incrementada por estímulos que tienden a reducir el flujo sanguíneo renal (angiotensina II, norepinefrina, hemorragia, etc), actuando así como agentes compensadores para mantener un flujo cortical adecuado. Conviene destacar, por sus posibles implicaciones clínicas, que la administración previa de indometacina bloquea la compensación, pudiendo originar un deterioro notable de la función renal (Lee, 1.984).

En otro orden de cosas la PGE inhibe la reabsorción de agua producida por la vasopresina, acción que contribuye al efecto diurético final.

Liberación de Renina

Tanto la PGs (especialmente PGI_2) como su precursor el AA, estimulan "in vivo" la producción de renina. Por el contrario, la indometacina parece reducirla. A esta conexión se le da hoy día una gran importancia en la cadena de acontecimientos que tratan de compensar una depleción volémica. En esta situación (ocasionada por restricción sódica, diuréticos o hemodiálisis) aumenta la producción de PGs a nivel renal, las cuales estimulan la liberación de renina con la generación secundaria de angiotensina II (ATII) y aldosterona, ampliándose de esta manera el efecto compensador propio de las PGs. Adicionalmente la ATII estimula la producción de PGs originando un eficaz sistema de retroalimentación positivo.

PGs y enfermedad

El aislamiento de sustancias con acción vasodilatadora y natriurética, sintetizadas en la médula renal, supuso un avance importante en la concepción tradicional del riñón como órgano antihipertensivo. Tomaba así cuerpo la hipótesis que trataba de explicar la génesis de la hipertensión como un desequilibrio entre factores pro-hipertensivos (eje renina-ATII-aldosterona y sistema nervioso simpático) y antihipertensivos (PGs y sistema kalicreí-

na-kininas), bien por un incremento en la actividad de los primeros y/o por un déficit en la producción de los segundos. Aunque la hipótesis resulta enormemente atractiva quedan todavía numerosos puntos oscuros por resolver.

Es mucho más clara la participación de las PGs en la fisiopatología del síndrome de Bartter, cuya descripción ya se cita como clásica. Es una enfermedad relativamente rara que cursa, como signos fundamentales, con hiperreninemia, hiperaldos-teronismo y alcalosis hipopotasémica. Los pacientes que lo sufren tienen una respuesta presora comparativamente pequeña a la infusión de ATII, y es constante observar un incremento en la excreción urinaria de PGs. La administración de indometacina o ácido acetilsalicílico (AAS) reduce este incremento y además corrige los niveles de renina y aldosterona aunque no la hipopotasemia, lo que se ha interpretado como que las PGs juegan un papel crucial en la patogenia del síndrome sin ser su causa primaria, que parece estar asociada a un defecto en la reabsorción del cloro. El incremento de las PGs sería pues un fenómeno secundario, aunque responsable de los principales signos de la enfermedad (Mustard, 1.982).

Por último, la inhibición de la síntesis de PGs parece ser un factor importante en el desarrollo de la nefrotoxicidad producida por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos(AINE).

Sistemas metabólico y endocrino

Metabolismo de los hidratos de carbono

La administración intravenosa de PGE_1 y PGE_2 tanto en animales como en el hombre reduce la liberación basal de insulina y también la obtenida tras la estimulación con glucosa. Por el contrario la inhibición de su síntesis con salicilato sódico mejora la respuesta insulínica a la sobrecarga de glucosa en individuos normales y de forma muy marcada en pacientes con diabetes de instauración adulta (Robertson y Chen, 1.978). Estas acciones sugieren que la función de las PGEs sintetizadas en los propios islotes sea la de inhibir la secreción insulínica actuando como moduladores locales. Parece ser que esta función se integraría en un sistema homeostático en el que la glucosa inhibiría y la insulina estimularía la producción de PGs.

PGs y enfermedad

Si por alguna razón, en el sistema de retroalimentación arriba expuesto, se desviase el equilibrio fisiológico hacia una menor producción de insulina, aparecería una situación de intolerancia a los hidratos de carbono. Entre las teóricas causas se podría encontrar una excesiva producción de PGEs pancreáticas,

como algunos autores han propuesto, derivada quizás a su vez de alteraciones inmunológicas (Lee, 1.984).

Probablemente la fisiopatología de la diabetes no obedezca a un esquema tan simple; no obstante es posible que la investigación en este campo pueda ofrecernos en el futuro alternativas terapéuticas válidas que complementen las actuales.

Hormonas Hipofisarias

Las PGEs y PGFs estimulan la liberación de diversas hormonas hipofisarias (ACTH, GH, Prolactina, TSH y Gonadotropinas), pero se desconoce si este efecto es directo o está mediado a través del hipotálamo.

Las PGs pueden además estimular la hormogénesis, estimulando la TSH, LH y ACTH, en sus glándulas diana respectivas. Este hecho unido al bloqueo de la acción hormogénica de estas sustancias por la indometacina sustentan la hipótesis de la función ensambladora de las PGs entre la hormona y la adenilciclasa.

Metabolismo del calcio

LA PGs estimulan la resorción ósea a través de la activación de la adenilciclasa, siendo las PGE_1 y PGE_2 las más importantes. Se desconoce, sin embargo, su importancia fisiopatológica en el metabolismo del calcio y en los procesos de remodelación ósea.

PGs y enfermedad

En determinadas enfermedades el proceso de resorción ósea es muy activo conduciendo a situaciones de osteolisis importante (artritis reumatoide, inflamación periodontal, metástasis óseas). Se cree que las PGs producidas en exceso o de forma desequilibrada pueden estar implicadas. En este sentido se ha demostrado que la hipercalcemia que aparece en ciertos tumores se asocia a una escasa secreción de PTH y a unos niveles elevados de PGE, pudiendo corregirse con indometacina (Lee, 1.984).

Sistema reproductor

Apenas se conoce la participación de las PGs en la fisiopatología del sistema reproductor masculino salvo en el transporte del líquido seminal y la motilidad del espermatozoide. Por

el contrario, su contribución al sistema reproductor femenino es conocida con mejor detalle y en ella fundamentaremos este apartado.

Luteolisis

La administración parenteral de $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$ ocasiona en muchos mamíferos una regresión del cuerpo lúteo y un descenso en la producción de progesterona, siendo capaz de interrumpir una gestación en estadios precoces. Es posible por lo tanto que, la $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$ fabricada en el útero bajo estímulo estrogénico cumpla esta función luteolítica en el hombre. Su mecanismo de acción continúa ignorado. Aunque se han desarrollado análogos de la $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$ para su utilización en veterinaria, todavía no se ha encontrado aplicación en humanos (Moncada y cols., 1.985).

Ovulación

La LH estimula simultáneamente la ovulación y la producción de PGs. La relación que guardan ambos fenómenos entre sí ha sido puesta en evidencia al demostrarse que la indometacina puede inhibir la ovulación en algunos mamíferos (Armstrong y Greenwich, 1.972).

Por otra parte, la $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$ parece mediar la liberación de LH inducida por su correspondiente hormona hipotalámica.

Estimulación de la musculatura uterina

Las respuestas "in vitro" del músculo uterino humano a las diferentes PGs varía dependiendo del estado de gravidez. En tiras de útero gestante las PGF_2 s y PGEs producen contracción en tanto que en útero no grávido las PGEs provocan relajación. Cuando la administración se hace "in vivo" la respuesta es más uniforme. Tanto la $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$ como las PGEs producen, independientemente del estado de gravidez, contracciones que curiosamente presentan características semejantes a las que ocurren en el parto. Esta y otras observaciones sustentan hoy día la idea de que la $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$ uterina participa activamente en el proceso normal del parto. Al principio de la gestación su producción es escasa pero va aumentando de forma progresiva alcanzando niveles muy elevados durante el parto. La síntesis de progesterona desciende como consecuencia inmediata (efecto luteolítico), lo cual incrementa la sensibilidad del útero a la oxitocina y reduce su flujo sanguíneo. El hecho de que los AINE prolonguen el parto apoya firmemente el papel de estas sustancias en el mismo.

PGs y enfermedad

Ultimamente se han aportado evidencias suficientes para sostener que una excesiva producción de PGs en el endometrio juega un papel fundamental en la producción del dolor de la dismenorrea y los síntomas vegetativos que ocasionalmente la acompañan. Más concretamente, un incremento en la relación $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}/\text{PGE}_2$ parece ser el responsable. De nuevo el éxito conseguido con los AINE en su tratamiento, especialmente aquellos que reducen selectivamente más los niveles de $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$ como el ibuprofén son una pieza clave de esta hipótesis (Chan, 1.983).

Aplicaciones terapéuticas

La $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}$ y la PGE_2 son potentes oxitócicos. Aunque su gran eficacia ha sido demostrada en clínica no parece probable que puedan desplazar a la oxitocina en su uso como inductor del parto ya que no presentan ninguna ventaja evidente.

A diferencia de la oxitocina, sin embargo, las PGs estimulan eficazmente la musculatura uterina en cualquier momento de la gestación, aunque la sensibilidad es mayor a término. este hecho les ha convertido en agentes útiles para el tratamiento de la gestación molar, el aborto diferido y la ruptura prematura

de membranas, así como en la inducción del aborto terapéutico en el segundo trimestre.

Respuesta inflamatoria e inmune

Acciones biológicas

En respuesta a estímulos lesivos de distinto tipo el organismo libera localmente PGs, las cuales contribuyen de forma importante a las génesis de los síntomas y signos del proceso inflamatorio. Actúan de forma directa causando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular y de forma indirecta potenciando la producción de edema y dolor provocados por la bradiquinina y otros autacoides.

Aunque se piensa que las PGs favorecen de alguna manera la migración leucocitaria al área dañada (especialmente PGE) está poco claro la medida en que contribuyen a este fenómeno. Los productos derivados del AA por la vía de la lipooxigenasa (leucotrienos) son con toda probabilidad quimiotácticos más importantes (Moncada y cols., 1.985).

Las PGs han sido también involucradas en el control de la respuesta inmunológica. Las PGEs, PGAs y en menor medida PGBs inhiben la actividad de los linfocitos B y T. Asimismo, la

liberación de histamina de basófilos y células cebadas sensibilizadas por IgE en las reacciones de hipersensibilidad inmediata es inhibida por las PGEs. Como es sabido, la degranulación de los mastocitos es controlada fundamentalmente por los niveles de cAMP; cuando éstos se mantienen bajos la degranulación está favorecida y en cambio inhibida cuando se elevan. Tanto los agonistas beta-adrenérgicos como las PGEs, activando la adenilclasa a través de receptores distintos, incrementan los niveles de cAMP, actuando beneficiosamente.

PGs y enfermedad

Algunos tumores que tienen tendencia a producir PGs en grandes cantidades (carcinoma medular de tiroides, carcinoma de mama, adenocarcinoma renal) se acompañan a su vez de cierta actividad inmunosupresora. Ambos hechos se han querido relacionar a la vista de las acciones inhibitoras de la actividad inmunológica que presentan las PGs. Es sin duda una hipótesis coherente pero se ignora su verdadero alcance.

El asma bronquial ha sido quizá una de las enfermedades en las que con más evidencia se ha implicado una intervención de las PGs. Estas, en efecto, tienen una considerable actividad sobre el músculo liso bronquial. La PGF₂-alfa es un potente bron-

coconstrictor en diversas especies incluido el hombre, siendo particularmente sensibles los asmáticos. Por el contrario, las PGEs son broncodilatadores eficaces cuando se aplican en aerosol a pacientes con broncoespasmo. Dado que ambos tipos de PGs son producidos habitualmente por el pulmón se ha sugerido que un desequilibrio de la relación $\text{PGF}_{2\text{-alfa}}/\text{PGE}$ pudiera ser el responsable del hipertono bronquial en el asma (Moncada y cols., 1.985).

En la actualidad, aunque la participación de las PGs en la patogénesis del asma no se cuestiona, la atención se centra sobre otros prostanoides, los leucotrienos y especialmente en la sustancia de reacción lenta anafiláctica (SRS-A), identificada finalmente como uno de ellos (probablemente leucotrieno D_4) y que como se sabe contribuye a la producción del edema y de la contracción bronquial. A diferencia de la histamina y de los factores quimiotácticos que son almacenados y después liberados de las células cebadas, la SRS-A y otros prostanoides son generados en respuesta al antígeno. Esta circunstancia hace concebir la idea de que el desarrollo de agentes inhibidores de la formación de estas sustancias, así como antagonistas de su acción, podrían constituir un avance considerable en el tratamiento del asma. Aunque existen ya algunos antagonistas, su corta vida media biológica (30 segundos) hace inviable su aplicación en clínica (Skidmore, 1.982; Moncada y cols., 1.985).

Se ha sugerido que una desviación del metabolismo del AA hacia la vía de la lipooxigenasa en detrimento de la formación del PGs (algunas con acción claramente beneficiosa) podría ser la explicación del asma inducido por AAS al inhibir la ciclooxigenasa (Engineer y cols., 1.978). Este extremo sin embargo no ha sido demostrado y parece también probable que jueguen algún papel mecanismos inmunológicos.

Aplicaciones terapéuticas

Se ha comunicado que la administración exógena de PGEs favorece la aceptación de injertos de piel, quizá en relación con su capacidad para inhibir la función de los linfocitos; pero sus indicaciones terapéuticas en este campo no están aún bien sentadas.

La PGEs se ha intentado introducir en la terapéutica antiasmática como una alternativa a los fármacos clásicos. Sin embargo, la administración por vía inhalatoria produce irritación de la mucosa bronquial lo que limita considerablemente su uso potencial ya que por otras vías los efectos secundarios son importantes.

Aparato digestivo

Acciones biológicas

Los efectos de las prostaglandinas sobre la motilidad del intestino de conejo fueron los primeros en relacionarse con la aparición de este grupo de sustancias con actividad biológica. Las PGE_1 y PGE_2 normalmente presentes en el aparato digestivo, contraen la musculatura lisa longitudinal, pero relajan la musculatura circular *in vitro*. Por su parte, la PGF_{2-alfa} logra contraer tanto la musculatura longitudinal como la circular. Finalmente, las PGAs tienen una acción similar pero son menos potentes que las PGF_{2-alfa} .

A nivel del esófago, las acciones de las prostaglandinas han dado pie al planteamiento de una nueva aplicación terapéutica. Tanto en el hombre como en los animales las PGE_1 y PGE_2 relajan el esfínter cardial mientras que la PGF_{2-alfa} aumenta el tono esfinteriano. Estos efectos sugieren que podrían ser útiles en el tratamiento de la acalasia las primeras y en el del reflujo gastroesofágico, la última.

En el hombre, la administración de PGEs ocasiona vómitos, reflujo biliar, dolores abdominales y diarrea. Estos síntomas son probablemente atribuibles a un incremento de la motilidad

intestinal y relajación de los esfínteres pilórico y esofágico con reflujo. Simultáneamente a la alteración de la motilidad, las prostaglandinas modifican la función secretora digestiva, provocando una acumulación de sodio, potasio y cloro en el intestino delgado tanto en animales como en el hombre y con independencia de la vía de administración. Ello da lugar a la aparición de una diarrea, de características clínicas similares a la producida por la toxina colérica, que se ha relacionado con la que aparece asociada al carcinoma medular de tiroides y los tumores secretores de aminas y péptidos, situaciones éstas, en las que podría haber un exceso de prostaglandinas.

Por otra parte, las prostaglandinas juegan un papel fundamental como reguladoras de la secreción gástrica, bien directamente o mediante una acción permisiva. Las PGEs, PGAs y sus análogos sintéticos, se comportan como inhibidores tanto de la secreción basal (volumen, ácido y pepsina) como de la inducida por diferentes estímulos (dieta, histamina, pentagastrina, insulina, etc.) (Shaw y Ramwell, 1.968; Robert, 1.968). Su mecanismo se desconoce por el momento. Recientemente, sin embargo, se ha sugerido la posibilidad de que una acción de las prostaglandinas sobre las células parietales bien per se o a través de una inhibición de la gastrina, pudiera ser la responsable de sus acciones antisecretoras.

Úlcera péptica y citoprotección

La "citoprotección" es probablemente una de las acciones más interesantes de las prostaglandinas (Robert y cols., 1.968). Este efecto se hace especialmente evidente al considerar las lesiones intestinales producidas por toxinas bacterianas y esteroides u otros estímulos nocivos, en situaciones en que las células intestinales han sido deplecionadas de prostaglandinas por la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Esta acción citoprotectora se ejerce a todo lo largo del tubo digestivo, como se desprende de observaciones en animales a los que el tratamiento con agentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, no sólo ocasiona la aparición de úlceras pépticas, sino también intestinales acompañadas de necrosis, peritonitis y muerte, lo cual puede impedirse mediante la administración de PGEs y PGAs. este efecto citoprotector junto a las acciones antisecretoras de las prostaglandinas, explicaría la actividad antiulcerógena de las mismas.

Aplicaciones terapéuticas

Se ha demostrado que la administración oral o parenteral de PGEs logra evitar tanto la úlcera gástrica (inducida por ligadura pilórica, esteroides, reserpina, indometacina y bilis)

como la duodenal (provocada por histamina o pentagastrina). Sobre esta base en la clínica humana se han obtenido resultados satisfactorios en algunos ensayos clínicos; por ejemplo, en diez hombres con úlcera péptica confirmada, la administración oral de 15-metil-PGE₂ logró hacer remitir el cuadro, con mejoría del dolor epigástrico, incremento del pH gástrico e incluso un aumento de la secreción de moco (Fung y cols., 1.974). Estos mismos autores observaron asimismo con la administración de prostaglandinas (PGE₂) una tasa de curación cuatro veces superior en el grupo tratado que en el control.

Sistema nervioso central

A nivel del sistema nervioso central tiene lugar de manera apreciable la biosíntesis de prostaglandinas (PGE₂, PGF_{alfa} y tromboxano fundamentalmente), sin que la capacidad de destrucción de las mismas corra pareja a juzgar por los bajos niveles de enzimas inactivantes. Es igualmente significativo el hecho de que las catecolaminas, serotonina y dopamina estimulen la síntesis de prostaglandinas en el SNC hecho éste que apunta hacia una interacción funcional entre ambos tipos de sustancias. Hasta el momento se han descrito efectos sedantes, anticonvulsivantes, pseudocatatónicos, etc., de las prostaglandinas en animales de experimentación; sin embargo, su papel fisiológico no se conoce con precisión.

Sistema nervioso periférico

Las acciones de las prostaglandinas a nivel periférico han sido fundamentalmente estudiadas sobre el sistema nervioso simpático. La estimulación simpática incrementa la liberación de prostaglandinas desde la terminación nerviosa noradrenérgica. Por otra parte, la administración de PGE_1 y PGE_2 inhibe reversiblemente la liberación de noradrenalina inducida por estimulación eléctrica (Stjarne, 1.973). Todo ello hace que actualmente se proponga la existencia de un sistema feedback negativo por el cual la estimulación simpática originaría un aumento local de las concentraciones de prostaglandinas que a su vez daría lugar a la inhibición de la liberación del transmisor (Hedqvist, 1.977). Contrariamente a las PGEs, la PGF_{2-alfa} , potente vasoconstrictor, tiene una acción de potenciación de la transmisión adrenérgica favoreciendo la respuesta vasoconstrictora a la estimulación simpática, en distintos lechos vasculares y especialmente el renal.

Sobre el sistema nervioso colinérgico (Hall y cols., 1.975) se ha descrito, asimismo, un efecto inhibitor fundamentalmente en el caso del corazón y de la secreción gástrica. Como conclusión, puede decirse que las prostaglandinas actuarían como moduladores de la neurotransmisión y no como neurotransmisores propiamente dichos.

Finalmente, conviene hacer mención de un último aspecto: la acción hiperalgésica de las prostaglandinas. Este es un efecto especialmente relacionado con la prostaglandina E_1 , actuando por un mecanismo todavía desconocido sobre las terminaciones sensitivas. Hoy día se piensa que tal efecto podría estar involucrado en la acción analgésica de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Efectos oculares

Acciones biológicas

Las prostaglandinas PGE_2 , $PGF_{2\text{-alfa}}$ y PGI_2 (biosintetizadas en el iris) ejercen un efecto miótico y estimulan la secreción de humor acuoso con el consiguiente aumento de la presión intraocular (Eakins, 1.976). No se ha constatado efecto alguno sobre la reabsorción y sus efectos son típicamente antagonizados por norepinefrina.

Prostaglandinas y enfermedad

Las prostaglandinas pueden verse implicadas en distintos procesos inflamatorios con afectación ocular, tales como las uveítis. Experimentalmente, se ha comprobado en animales a los

que se inducen traumatismos oculares mecánicos o inmunológicos, un incremento de prostaglandinas en los líquidos intraoculares asociado a la respuesta inflamatoria. Ambos fenómenos se pueden revertir mediante la administración de indometacina. Su posible papel en la génesis del galucoma no ha sido bien establecido.

Sistema vascular

Dado que algunos aspectos de la influencia de las PGs sobre la hemodinámica han sido ya abordados anteriormente, aquí se hará hincapié en sus acciones sobre los vasos.

Acciones biológicas

Las PGAs y PGEs se comportan como potentes vasodilatadores en la mayoría de los lechos vasculares de la mayoría de las especies ensayadas. La $PGF_{2\text{-alfa}}$, en cambio, muestra mayor variabilidad de especie, pudiendo producir vasoconstricción con cierta frecuencia (Moncada y cols., 1.985).

El gasto cardíaco resulta aumentando por todas ellas, en parte debido a un efecto inotrópico positivo directo. El mecanismo envuelve en todo caso un fenómeno de origen reflejo secundario a la vasodilatación periférica y la caída consiguiente de

presión arterial. La frecuencia cardíaca se ve asimismo aumentada.

La prostaciclina, el principal producto metabólico derivado del AA en los vasos sanguíneos, sintetizada de forma primordial en el endotelio, actúa virtualmente como un potente vasodilatador universal. La administración endovenosa tanto en animales como en el hombre ocasiona una marcada hipotensión, siendo aproximadamente cinco veces más potente que la PGE_2 . Su producto de degradación la 6 ceto-PGF_{1-alfa} es, en cambio, mucho menos activo.

Desde un punto de vista fisiológico se ha sugerido que la generación local de PGI_2 es la responsable de la hiperemia funcional (Moncada, 1.983). Asimismo, tanto la PGI_1 como la PGE_2 han sido implicadas en el mantenimiento de la permeabilidad del ductus arterioso. El hecho de que la indometacina induzca su cierre es una evidencia contundente en este sentido. De la misma manera el flujo placentario podría estar mantenido en parte, gracias a estas sustancias (Rankin, 1.978).

Las acciones del TXA_2 han resultado difíciles de estudiar debido a su inestabilidad. Sin embargo, desde que fuera descubierto por Piper y Vane (1.969) ha demostrado ser un potente vasoconstrictor, tanto en el animal entero como en los distintos

lechos vasculares aislados. Es la antítesis funcional de la PGI_2

PGs y enfermedad

A nadie se le oculta que una desviación en la producción de alguno de estos prostanoïdes en uno u otro sentido, si no es compensada, puede alterar de forma importante el equilibrio funcional de los vasos. Se tiene, por ello, la convicción de que este tipo de alteraciones se hallan involucradas en numerosos procesos patológicos de la esfera cardiovascular, si bien hoy por hoy es cuando menos aventurado afirmarlo. Sí existen, por el contrario, evidencias notables que apuntan en esta dirección. Así, por ejemplo, se han detectado niveles elevados de TXB_2 (metabolito estable de TXA_2) en la sangre de pacientes con angina vasoespástica. Por otro lado, la producción de prostaciclina por vasos de pacientes con diabetes está deprimida y los niveles de δ ceto- $\text{PGF}_{1\text{-alfa}}$ reducidos (Moncada, 1.983).

Llama la atención el hecho de que la administración de nicotina o el acto de fumar (un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular) disminuye la formación de PGI_2 con las teóricas implicaciones que ello conlleva (Moncada, 1.983).

Siguiendo en esta línea, se ha señalado que la atero

esclerosis tiende a reducir la producción de PGI_2 sugiriéndose varios mecanismos. Por un lado, la acumulación de peróxidos lipídicos a nivel de las placas de ateroma, los cuales han demostrado ser potentes y selectivos inhibidores de la generación de PGI_2 sin afectar la producción de TXA_2 plaquetaria. Por otro, la observación de que las LDL (cuya elevación es un factor de riesgo conocido de la aterosclerosis) inhiben la síntesis de PGI_2 , mientras que las HDL (que en cambio protegen frente a la enfermedad) la estimulan (Moncada, 1.982).

Por último, las PGs parecen contribuir a la cascada de fenómenos que desencadenan los ataques de migraña. Desgraciadamente poco más se puede especificar, pero el efecto beneficioso del AAS y fármacos relacionados supone una prueba importante, unido al hecho de que se han conseguido reproducir cefaleas de similares características a las migrañosas (es decir, de carácter pulsátil, acompañadas de náuseas y vómitos y precedidas de alteraciones visuales en forma de luces relanpagueantes) con la infusión de PGE_1 (Parantainen y Vapaatalo, 1.983).

Aplicaciones terapéuticas

Los efectos vasculares notorios de las PGs, y especialmente de la PGI_2 , han animado a su utilización terapéutica en diversas situaciones. Así, se han publicado varios trabajos

en los que se señala que pacientes con fenómeno de Raynaud mejoran considerablemente, incluso a largo plazo, con la infusión de PGI_2 (Moncada, 1.983). También se han tratado algunos casos de hipertensión pulmonar (Higenbottam y cols., 1.984) y de toxemia preecláptica con éxito, así como de angina de pecho y de insuficiencia cardíaca (Moncada, 1.983).

En el futuro, este campo se ampliará sin duda notablemente y su verdadera utilidad tendrá entonces que definirse, nosotros con el presente trabajo tratamos de aportar alguna luz en esta línea.

Sangre, agregación plaquetaria

La influencia de las PGs y productos relacionados sobre la agregación plaquetaria supuso en la década de los setenta, y continúa siendo aún hoy, uno de los campos más apasionados de la investigación farmacológica. Los estudios iniciados brillantemente por los grupos de Hamberg y de Moncada han posibilitado la comprensión de la interacción plaqueta-pared vascular en el control del proceso hemostático y constituyen una base fundamental para el conocimiento de la patogenia de algunas enfermedades, así como para el desarrollo futuro de nuevas alternativas terapéuticas.

En el mecanismo de acción de todas las sustancias pro o anti-agregantes aparece como figura principal el cAMP de las plaquetas. Las PGE_1 , PGD_2 y PGI_2 , probablemente a través de receptores distintos, estimulan la adenilciclasa incrementando los niveles de cAMP. La PGI_2 es, no obstante, mucho más potente y sus efectos más duraderos.

El TXA_2 , en cambio, inhibe el incremento de cAMP debido a PGI_2 o PGE_1 y probablemente también desciende sus niveles basales. En cuanto al mecanismo íntimo de acción del TXA_2 se ha sugerido que la inhibición se ejercería a través del calcio intracelular movilizado (Owen y Le Breton, 1.981), hipótesis que es todavía objeto de debate. Tiene a favor el hecho de que TXA_2 parece actuar como un ionóforo de calcio y de que tanto la contracción

de la plaqueta como el proceso de secreción son fenómenos calcio dependientes (Moncada y Vane, 1.979).

Algunos autores han responsabilizado a la PGI_2 de la falta de reactividad del endotelio a las plaquetas. Hay, sin embargo, resultados que no avalan esta hipótesis. En general, se sostiene que la PGI_2 afecta la adhesión plaquetaria a concentraciones mucho más elevadas que aquellas que inhiben la agregación por lo que se considera que la interacción plaqueta-colágeno, más que la ausencia de PGI_2 , es el factor que induce la adhesión de las plaquetas a la pared vascular desendotelizada. La PGI_2 , en cambio, juega un papel más decisivo a la hora de evitar la fijación de nuevas plaquetas sobre las adheridas limitando las células a una monocapa. De esta manera se facilita la reendotelización sin causar un trombo que obstruya el vaso.

Respecto a la importancia funcional del TXA_2 como mediador de la agregación plaquetaria en respuesta a diversos estímulos, es preciso enfatizar que no es la única vía que induce agregación, existen al menos otras dos, la del ADP y la de la trombina, que son totalmente independientes aunque finalmente afectan al mismo elemento común, el cAMP: De esta situación se deduce que la inhibición de la formación de TXA_2 no bloquea de forma completa la agregación. Por el contrario, la PGI_2 al actuar directamente sobre los niveles de cAMP puede interferir con las tres. Se desprende por sí sola la conveniencia de preservar la síntesis de PGI_2 cuando se utilizan inhibidores de la síntesis de

prostaglandinas como antiagregantes. Esta es la meta que tiene hoy día impuesta la investigación en este campo. Algún éxito ha sido ya conseguido. El AAS a dosis bajas afecta más la síntesis preferencial de TXA_2 en la plaqueta que la de PGI_2 en el vaso. Aún cuando las causas de este distinto comportamiento frente a TXA_2 y PGI_2 se encuentran sometidas a debate, adelantemos aquí no obstante que, la incapacidad plaquetaria de sintetizar nueva ciclooxigenasa, unida a su inhibición irreversible por AAS y una mayor sensibilidad de la propia ciclooxigenasa plaquetaria a la inhibición se han apuntado como las posibles causas (Moncada, 1.982). Recientemente señalaban razones farmacocinéticas para explicar la inhibición selectiva de dosis bajas de AAS, en el sentido de que la biodisponibilidad sistémica por vía oral era insuficiente para inhibir la ciclooxigenasa vascular, mientras que la acetilación presistémica (prehepática) de la ciclooxigenasa sería capaz de inhibir de forma importante la formación de TXA_2 en las plaquetas durante su paso por la circulación portal. (Pedersen y Fitzgerald, 1.984). La inhibición selectiva de la síntesis de TXA_2 presentaría además la particularidad adicional, de ser una duración considerablemente superior a la de la PGI_2 . En un reciente trabajo de Heavy y cols. (1.985), se pone de manifiesto cómo tras la administración por vía oral de 600 mg de AAS a siete voluntarios sanos, la inhibición de la formación de PGI_2 inducida por bradiquinina en las células endoteliales, se recupera hasta valores controles en las seis horas siguientes a la ingestión de AAS. Por el contrario, los niveles de TXA_2 plaque-

tarios permanecen deprimidos durante el mismo período de tiempo. Tales resultados sugieren que independientemente de la dosis administrada, un intervalo de administración suficientemente largo (por ejemplo, cada 24 h.) permitiría obtener una inhibición bastante duradera de la síntesis de TXA_2 manteniendo durante una buena parte del tiempo unos niveles de PGI_2 dentro de límites normales.

Desde un punto de vista teórico, un inhibidor selectivo de la tromboxanosintetasa debería ser más eficaz, pero queda por definir si también lo es desde un punto de vista práctico aunque algunos estudios experimentales así lo han demostrado (Moncada, 1.983). Una ventaja adicional de estos compuestos es que la inhibición de la TXA_2 -sintetasa desviaría los endoperóxidos plaquetares hacia la formación de PGI_2 en la pared vascular que vería así favorecida su síntesis. Actualmente el interés está centrado en los análogos del imidazol, especialmente Dazoxiben (Paoletti y cols., 1.985).

Por último, es preciso considerar que la inhibición de una de las vías metabólicas en un sistema de síntesis con múltiples ramificaciones a partir de un mismo compuesto (como lo es el de los prostanoïdes derivados del AA), favorece la formación de los productos de las vías alternativas, lo que origina un evidente desequilibrio cuya importancia funcional todavía se desconoce. Teniendo en cuenta este hecho se apuntan para el futuro

como mejores alternativas terapéuticas los análogos estructurales de la PGI_2 con acción agonista (Paoletti y cols., 1.985) y quizás los antagonistas del TXA_2 (Moncada y cols., 1.985; Gaetano y cols. 1.982).

PGs y enfermedad

La teórica importancia del equilibrio funcional entre PGI_2 y TXA_2 hacen atractivas las hipótesis que tratan de involucrar en la patogénesis de enfermedades hematológicas y cardiovasculares una posible alteración de la relación $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$.

El caso más sobresaliente quizá sea el de la púrpura trombótica trombocitopénica, en la que se ha sugerido una deficiente producción de PGI_2 vascular secundaria a la pérdida de un factor plasmático estimulador de su síntesis. Ello ocasionaría la formación de trombosis microvasculares. La evidencia más firme deriva de los bajos niveles plasmáticos de 6-ceto- $\text{PGF}_{1-\text{alfa}}$ (metabolito de PGI_2) encontrados en alguno de estos pacientes (Moncada, 1.983). Por el contrario, la acumulación de este hipotético factor plasmático en pacientes urémicos podría ser el responsable del defecto hemostático observado en ellos (Moncada, 1.982).

Aplicaciones terapéuticas

La prostaciclina está disponible en Europa con la denominación de Epoprostenol como una sal sódica en forma liofilizada que la mantiene estable. Una vez reconstituída puede ser administrada al hombre.

La principal aplicación de la PGI_2 en terapéutica humana ha sido para evitar la pérdida de plaquetas durante el paso de la sangre por superficies artificiales en la circulación extracorpórea. Esta práctica podría sustituir a la administración de heparina especialmente cuando la anticoagulación está contraindicada (Zusman y cols. 1.982).

Los efectos vasodilatador y antiagregante combinados, así como su capacidad para dispersar agregados de plaquetas circulantes hacen que su aplicación pueda ser beneficiosa en enfermedades vasculares isquémicas de distintas localizaciones, habiéndose comunicado algunos éxitos, aunque resulta prematuro hacer valoraciones mientras la experiencia de su uso no sea más amplia.

Con ser las más importantes y mejor conocidas, las acciones de las PGs no se limitan sólo a las plaquetas, también influyen la deformabilidad de los eritrocitos y estimulan la producción de eritropoyetina. Se piensa que son los mediadores de la liberación de eritropoyetina renal en respuesta a la hipoxia (Lee, 1.984).

PERSPECTIVAS FUTURAS

El espectro de actividad fisiológica, farmacológica y terapéutica de las prostaglandinas y su significado en la patología aún cuando extensos distan mucho de ser bien conocidos en la actualidad. Desde el punto de vista Farmacológico-Clinico en particular la posibilidad de disponer de inhibidores específicos de las diversas rutas biosintéticas, o de fármacos capaces de bloquear específicamente el receptor implicado en los efectos biológicos inducidos por los productos finales de la biosíntesis de las prostaglandinas, sin duda abrirá nuevas e insospechadas perspectivas terapéuticas.

OBJETIVOS

Nuestros objetivos con el presente estudio era conseguir un tratamiento eficaz en una serie de pacientes vasculares con afecciones de los troncos arteriales distales en los miembros y que tras estudio arteriográfico se veía demostrado que no tenían posibilidades de cirugía arterial reparadora.

Descartada la posibilidad de cirugía para estos pacientes, no había más opción que el tratamiento médico ya que la simpatectomía no siempre es efectiva y cuando lo es, tampoco su efecto es indefinido.

En estos pacientes, muchos de ellos jóvenes, precisan un tratamiento que por lo menos garantice efectividad duradera de un cierto tiempo aunque periódicamente tenga que ser repetido de forma que el paciente pueda gozar de una calidad de vida aceptable.

El tratamiento en estos pacientes tendrá que consistir fundamentalmente en mantener una vasodilatación de su arborización arterial colateral y en impedir la posibilidad de trombosis de este árbol distal y arborización colateral.

Con la llegada de las prostaglandinas a la farmacología actual con su extenso espectro de actividad fisiológica, farmacológica y terapéutica se ha abierto un futuro esperanzador para el tratamiento de estos pacientes.

Frecuentemente, la aparición de una sustancia en farmacología va seguida de múltiples publicaciones que remarcan el beneficio que se deriva de su aplicación clínica.

Por otro lado en oposición surgen otras publicaciones que concluyen demostrando que no existen diferencias significativas entre la administración de dicha sustancia y un placebo.

Ante esta disparidad de criterios y resultados nosotros decidimos emprender este estudio con el fin de observar el efecto de la PGE_1 como vasodilatador administrada por vía intra-arterial así como comprobar las posibles alteraciones a nivel Hematológico, Bioquímico y Hormonal.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

MATERIAL DE EXPLORACION DIAGNOSTICA

Material de Laboratorio Vascular

- Oscilómetro Dr. Von Recklinghausen.
- Doppler Bidireccional Vasoscan VL

Material de Laboratorio

- COULTER ELECTRONIC I.N.C. S-PLUS STKR
- SÍNCHRON CLINICAL SUSTEM CX5 (BECKMAN)

Material de Exploración Angiográfica

En Abordaje Homolateral:

- Aguja monocomponente de pared fina.
- Guía recta Standard de 0,021" x 145 cms. heparinizada.
- Catéter de Nylon recto de 50 cms. con un solo agujero distal 3 French. Según diseño del Angiorradiólogo Dr. Díaz Lucas.

En Abordaje Heterolateral:

- Aguja monocomponente de pared fina.
- Guía J. radio 3 mm. de 0,035" x 150 cms. heparinizada.
- Catéter de Polietileno reforzado con malla metálica cobra uno 5 French de 65 cms.
- Guía hueca de punta abierta de Cramer o de SOS 0,035" x 180 cms.

- Adaptador en "y" con válvula hemostática.

Aparato Angiográfico

Arco en "C" Angioskop A 33 Siemens

Medio de recogida de Imágenes PUCK UD 4-35 y/o Digitron 3 V.

Tipo de Contraste

- Iohexol 300 mgr de yodo x 100 ml. de solución.

Placas - AGFA - Curix 35 x 35

M E T O D O S

Para nuestro estudio hemos utilizado los siguientes métodos que pasamos a desglosar en estos dos grupos:

1º.- Método Clínico.

2º.- Método estadístico.

METODO CLINICO

Hemos realizado este estudio en 56 pacientes de edades comprendidas entre los 31-80 años y cuya afectación era una arteriopatía oclusiva distal, en la que no había posibilidades de cirugía arterial reconstructivas o pacientes en los que la cirugía arterial había fracasado.

Los pacientes más jóvenes eran portadores de una afección arterítica: Tromboangeitis obliterante y/o enfermedad de Raynaud. Los pacientes de mayor edad eran portadores de Arteriosclerosis generalizada y/o Angiopatía diabética.

En todos ellos se valoró:

- 1.- Edad.
- 2.- Factores de Riesgo.
- 3.- Exploración clínica.
- 4.- Exploración analítica.
- 5.- Exploración Doppler.
- 6.- Exploración Arteriográfica.

Tras la preparación del paciente se inició el tratamiento y posteriormente se valoró nuevamente las exploraciones clínicas, analíticas, doppler y arteriografías.

EDAD.-

Los 56 pacientes a los que se les practicó tratamiento intraarterial con PGE, en perfusión continua vía intraarterial, tenían una edad límite entre los 31 y 80 años.

Su distribución por edad, patología presente y número de enfermos, es la que presenta el siguiente cuadro.

<u>EDAD</u>	<u>PATOLOGIA</u>	<u>Nº ENFERMOS</u>
36-54	Tromboangeitis	24
62-80	Angiopatía diabética	13
65-80	Arteriosclerosis	19

FACTORES DE RIESGO.-

En las arteriografías periféricas intervienen múltiples factores de riesgo. Estos son situaciones que aumentan la posibilidad de que se desarrollen y agraven las afecciones del sistema circulatorio.

Hemos valorado los factores que inciden en la arteriopatías periféricas destacando como más importantes:

- Cardiopatía.
- Hipertensión.
- Diabetes.
- Stress.
- Tabaquismo.
- Alcoholismo.
- Dislipenias.
- Alteraciones de la coagulación.

EXPLORACION CLINICA.-

A todos los pacientes estudiados se les hizo exploraciones clínicas rutinarias así como valoración del dolor con el fin de encuadrarlos en los diversos estadios clínicos de Fontaine (Fontaine, R. y colabs., 1.951).

DOLOR

Se establecieron los siguientes estadios.

- I - No síntomas clínicos.
- II a - Claudicación intermitente mayor de 100 metros.
- II b - Claudicación intermitente menor de 100 metros
- III - Dolor en reposo.
- IV - Dolor en reposo + lesión isquémica.

La relación Patología, Dolor, Número de enfermos es la siguiente:

	<u>Estadio</u>	<u>Nº Enfermos</u>
Tromboangeitis	- II b	3
	- III	15
	- IV	6

	<u>Estadio</u>	<u>Nº Enfermos</u>
Angiopatía	- II b	2
Diabética	- III	6
	- IV	5

	<u>Estadio</u>	<u>Nº Enfermos</u>
Arteriosclerosis	- III	7
	- IV	12

La relación total Dolor - Número de enfermos es la siguiente:

<u>ESTADIO</u>	<u>Nº ENFERMOS</u>
II b	5
III	28
IV	23

PULSOS.-

Se exploran pulsos a los niveles siguientes.

- Femorales
- Popliteos
- Tibial Posterior
- Pedio

En el grupo de los tromboangéuticos todos tenían pulsos femorales.

Solo uno no tenía pulso popliteo; dos tenían pulso tibial posterior y no pedio; dos tenían pedio y no tibial posterior. Diecinueve no tenían pulsos pedio ni tibial posterior.

Pulsos

	Femoral	Popliteo	T. Post.	Pedio	Nº Enfermos
Tromboangeítis	+	-	-	-	1
	+	+	+	-	2
	+	+	-	+	2
	+	+	-	-	19

En el grupo de los que padecían angiopatía diabética todos tenían pulsos femorales.

2 no tenían pulso popliteo.

A 6 les faltaba algún pulso distal.

Y 5 no tenían pulsos distales.

Pulsos

	Femoral	Popliteo	T. Post.	Pedio	Nº Enfermos
Angiopatía	+	-	-	-	2
Diabética	+	+	+	-	3
	+	+	-	+	3
	+	+	-	-	5

En el grupo de los arterioscleróticos ninguno tenía pulsos distales.

12 tenían sólo pulso femoral.

5 tenían pulso femoral y popliteo.

2 no tenían pulso femoral.

Pulsos

	Femoral	Popliteo	Tibial Posterior	Pedio	
Arterioscle	+	+	-	-	5
rosis	+	-	-	-	12
	-	-	-	-	2

OSCILOMETRIA.-

Se hizo exploración oscilométrica de ambos miembros inferiores y a los niveles siguientes:

- 1/3 medio muslo.
- 1/3 superior pierna.
- 1/3 inferior pierna.

Y se obtuvieron los siguientes resultados:

1/3 Medio Muslo

Fue positiva en todos los pacientes excepto 2 del grupo de arterioscleróticos.

1/3 superior Pierna

Fué positiva en todos los pacientes excepto en un paciente del grupo tromboangéitico, 2 diabéticos y 14 arterioscleróticos.

1/3 inferior Pierna

Solo fué positiva para 4 pacientes tromboangéiticos y 6 diabéticos.

LESIONES ISQUEMICAS.-

Se valoraron las lesiones según el nivel

Dedo - Uno o más

Antepié

Talón

Pié

Y se valoró el nivel teórico de amputación:

Amputación Dedo - 5

" Transmetatarsiana

" Chopart-Lisfran

" Infracondilea

Amputaciones

menores

AMPUTACION SUPRACONDILEA

Amputaciones Ma-

yores.

		Trombo. Diabet. Arter.		
Nivel Amputación Teórico	Dedo	2	5	1
	Dedos	1	3	0
	Transmetatarsiana	1	2	3
	Tarso-Metatarsiana	0	0	1
	Infracondilea	0	5	3
	Supracondilea	0	5	8

EXPLORACIONES ANALITICAS.-

Se hicieron exploraciones analíticas en sangre y orina estudiándose los siguientes parámetros.

- SANGRE
- Serie Roja
 - Serie Blanca
 - Plaquetas.
 - V. de S.
 - Estudio de la coagulación * Tiempo de Coagulación
 - * Tiempo de Sangría
 - * Ac. Protrombina.

Estudio bioquímico de los siguientes parámetros.

- Glucosa
- Urea
- A. Úrico
- GOT
- Bilirrubina
- Fosfatasa Alcalina
- LDH
- Calcio
- Fósforo
- Colesterol
- Proteínas Totales.

- Hormonas Tiroideas T₃, T₄, TSH.
- PERTIDO C
- INSULINA
- GLUCAGON.

ORINA

- Densidad
- PH
- Proteínas
- Glucosa
- Cuerpos cetónicos
- Bilirrubina
- Sangre
- Nitritos
- Urobilinógeno
- Sedimentos

EXPLORACION DOPPLER.-

Se midieron los flujos arteriales de ambos miembros inferiores a nivel Femoral superficial, Femoral poplitea y 1/3 inferior de la pierna a nivel troncos a. tibial posterior, pedia y peronea.

Se midieron también el índice Brazo - Tobillo.

Según se muestra en la figura.

EXPLORACION ARTERIOGRAFICA.-

Con el fin de valorar las posibilidades quirúrgicas de los pacientes con cuadro isquémico en los miembros inferiores, se les hizo a estos pacientes un estudio arteriográfico Aorto-Ilio-Femoral y troncos distales.

Valorado el paciente y decidida la imposibilidad de cirugía arterial, ya por lo distal de sus lesiones y/o extensión de éstas, así como fracaso de una cirugía anteriormente hecha; el paciente queda como candidato a tratamiento intraarterial con prostaglandinas.

Los parámetros que se valoraron para la inclusión de estos pacientes en el tratamiento con prostaglandinas fueron los siguientes.

- Imposibilidad de cirugía arterial por lo distal de sus lesiones arteriales.
- Imposibilidad de cirugía arterial por la extensión de las lesiones.
- Fracaso de cirugía arterial anterior sin posibilidades de nueva cirugía.

PREPARACION DEL PACIENTE.-

Tras ingresar el paciente se le deja en ayunas el día siguiente para proceder a las extracciones de sangre y recogida de orina y efectuar las exploraciones analíticas.

Ese mismo día por la mañana se le hace la exploración clínica y la exploración Doppler y al medio día se le remite al servicio de angiorradiología, donde según técnica de Seldinger (Seldinger, S.I., 1.953) vía percutánea bajo control endoscópico se introduce en arteria femoral un catéter de guía hueca S.O.S. de 0,35 para la perfusión de las prostaglandinas.

VIA DE ABORDAJE.-

La vía de abordaje del catéter se hizo por femoral homolateral anterógrada en miembro afecto.

Cuando esta vía no era posible porque la afectación arterial obstruía el eje femoral, entonces se utilizó la vía femoral contralateral con el fin de llegar a la aorta y hacer descender el catéter por la ilíaca del miembro afecto.

EXTREMO DEL CATETER.-

El extremo del catéter se colocaba bajo control

endoscópico en el sitio de árbol arterial donde interesaba mayor vasodilatación y/o arborización de red colateral.

La distribución Vía de Abordaje / Extremo Catéter es según cuadro.

VIA DE ABORDAJE

EXTREMO CATETER

Art. Femoral Homolateral

Arteria Poplitea.

Tronco Tibio-Peroneo

Arteria Tibial anterior.

Arteria Tibial posterior

Arteria Peronea

Art. Femoral Contralateral

Arteria Iliaca Externa homolateral

Arteria femoral común homolateral

Arteria femoral profunda homolateral

Tras la colocación del catéter se procedía a hacer - arteriografía con IOHEXOL tirándose cinco placas a 1,2,2 x 2,2 - segundos. Posteriormente y tras lavado del catéter con suero heparinizado se conectaba el dicho catéter a un suero fisiológico con mango de presión a 250 mm Hg y se conducía al paciente a la planta para iniciar tratamiento.

METODO ESTADISTICO

El estudio estadístico se ha centrado en el análisis y comparación de una serie de parámetros hematológicos y bioquímicos con el fin de demostrar las siguientes hipótesis.

a) Que los pacientes que fueron sometidos a tratamiento con PGE₁ no presentaban ninguna alteración que le impidiera dicho estudio.

b) Comprobar si se producía alteración significativa de los parámetros durante el tratamiento.

c) Comparar los datos obtenidos en los diferentes grupos de pacientes con distintas etiologías de su patología vascular.

Para ello hemos utilizado las siguientes fórmulas matemáticas.

1.- Cálculo de los valores medios y sus desviaciones standard.

Para el cálculo de las medias (\bar{x}) utilizamos la expresión

$$\bar{x} = \frac{\sum i^h = 1 \ x_i}{n}$$

Siendo:

$\sum_{i=1}^n x_i =$ la suma de todos los valores encontrados.

$n =$ el número de casos observados.

El cálculo de la desviación standard (S), se realiza mediante la fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Siendo:

$x_i =$ valor individual

$\bar{x} =$ media aritmética de las determinaciones.

$n =$ número de casos observados.

El E.S.M. ó error standard de la media es igual= $\frac{S}{\sqrt{n}}$

2.- Comparación de medias antes y después del tratamiento para los tres grupos de pacientes.

Para ello:

A - Se desea contrastar la hipótesis siguiente:

$$H_0 = n_1 = n_2 = \dots = n_k$$

Contra la hipótesis de que alguna no es cierta.

$$\text{Se debe calcular. } F_{\text{exp.}} = \frac{S_E^2}{S_D^2}$$

donde:

$$S_E^2 = \sum_{i=1}^k n_i (\bar{x}_i - \bar{x}) / (k - 1)$$

$$S_D^2 = \sum_{i=1}^k (n_i - 1) S_i^2 / (n - k)$$

La F_{alfa} ha de buscarse en la tabla de Snedecor para $(k-1)$ y $(n-k)$ grados de libertad respectivamente.

B - Comparación de medias.

La prueba de significación relativa a la diferencia entre los valores medios observados están basados en distribución t de Student que tiene un valor:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (n_1 - n_2)}{S\bar{x}_1 - \bar{x}_2}$$

Siendo:

$$\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = \text{Diferencia entre las medias muestrales.}$$

$$n_1 - n_2 = \text{Diferencia entre las medias poblacionales.}$$

$$S\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = \text{Estimada de la muestra de la desviación estándar de la población.}$$

La mejor estimada de la varianza poblacional es el promedio:

$$S^2 = \frac{S_1^2 + S_2^2}{2}$$

Siendo:

S_1^2 = La varianza de la primera muestra.

S_2^2 = la varianza de la segunda muestra, obtenida por la expresión :

$$S_1^2 = \frac{\sum (x_1 - \bar{x}_1)^2}{n - 1} \text{ y } S_2^2 = \frac{\sum (x_2 - \bar{x}_2)^2}{n - 1}$$

Resolviendo:

$$S^2 = \frac{\sum (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_2)^2}{2(n - 1)}$$

Puesto que los grados de libertad de S^2 son $2(n-1)$ resulta:

$$t = \frac{\sqrt{n} ((x_1 - \bar{x}_1) (n_1 - n_2))}{\sqrt{2s}}$$

lo que indica que sigue una t de Student con $2(n-1)$ grados de libertad.

La t experimental se busca en tabla de Student para --

2 (n - 1) grados de libertad y un nivel de significación del 0,05 -
correspondiente al 95 % de confianza.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo los vamos a exponer para su mejor comprensión en los siguientes apartados:

1.- Resultados Clínicos.

2.- Resultados Arteriográficos.

3.- Resultados Analíticos.

RESULTADOS CLINICOS

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo los vamos a dividir en los tres grupos correspondientes a las diferentes patologías que fueron sometidas a tratamiento intra-arterial con PGE₁.

- Arteritis.
- Angiopatía Diabética.
- Arteriosclerosis.

Arteritis (24 pacientes)

En los pacientes arteríticos se obtuvieron estos resultados.

Dolor - Claudicación.

De los 21 pacientes con dolor en reposo desapareció el dolor en todos.

En nueve disminuyó la claudicación a más de 500 metros.

En once disminuyó la claudicación a más de 100 metros.

Solo uno quedó con claudicación menor de 100 metros.

De los tres pacientes con claudicación menor de 100 metros, ésta disminuyó a más de 500 metros.

Temperatura.

La temperatura del miembro afecto aumentó de forma evidente con respecto a la del miembro sano en todos los pacientes.

Lesiones tróficas.

En todos los pacientes que presentaron lesiones tróficas, éstas evolucionaron hacia la cicatrización y en un plazo de cuatro meses todas habían cicatrizado.

Amputaciones.

Tras tratamiento, no hubo que hacer ninguna amputación.

Angiopatía Diabética (13 pacientes)

En los pacientes diabéticos se obtuvieron estos resultados.

Dolor - Claudicación.

De los once pacientes con dolor en reposo, en seis desapareció el dolor, quedando con una claudicación mayor de 100 metros cuatro de ellos y mayor de 500 metros dos de ellos.

En cinco pacientes desapareció el dolor en reposo, pero quedaron con una claudicación menor de 100 metros.

En dos pacientes no desapareció el dolor.

Temperatura.

Se evidenció aumento de temperatura con respecto al miembro sano en once pacientes; no se evidenció aumento de temperatura en dos pacientes.

Lesiones tróficas.

En todos los pacientes con lesiones tróficas, éstas evolucionaron hacia la cicatrización y en un plazo de 4-6 meses todas cicatrizaron.

Amputaciones.

Hubo de hacerse dos amputaciones. Una amputación

transmetatarsiana y una amputación supracondilea.

Arteriosclerosis (19 pacientes)

En los pacientes arterioscleróticos se obtuvieron estos resultados.

Dolor - Claudicación.

De los 19 pacientes con dolor en reposo, desapareció el dolor en cinco pacientes.

En nueve pacientes desapareció el dolor cuando después del tratamiento, se le practicó amputación menor.

En cinco pacientes no desapareció el dolor.

En seis pacientes con dolor en reposo se quedó con una claudicación mayor de 100 metros.

En cuatro pacientes la claudicación que quedó fué de unos 100 metros.

Temperatura.

En todos estos pacientes se evidenció aument de

temperatura del muslo hasta la rodilla en la pierna afecta con respecto a la pierna sana, pero no se evidenció aumento de temperatura por debajo de la rodilla.

Lesiones tróficas.

En todos los pacientes de este grupo con lesiones tróficas (12 pacientes), sólo cinco evolucionaron hacia la cicatrización.

En los siete restantes las lesiones se delimitaron y marcaron el menor o mayor nivel de amputación.

Amputaciones.

A nueve pacientes se le practicó una amputación menor.

A cinco pacientes se les practicó una amputación mayor.

RESULTADOS ARTERIOGRAFICOS

Los resultados arteriográficos los presentamos en los tres grupos correspondientes a los tres tipos de patologías estudiadas. En ellos se representan algunos de los casos mas significativos según el siguiente orden:

- 1.- Arteriografías obtenidas en pacientes tromboangeíticos antes y después del tratamiento intra-arterial con PGE₁
- 2.- Arteriografías obtenidas en pacientes con arteriopatía diabética antes y después del tratamiento intra-arterial con PGE₁
- 3.- Arteriografías obtenidas en pacientes arterioescleróticos antes y después del tratamiento intra-arterial con PGE₁

TROMBOANGEITIS

Estudio arteriográfico antes y después del tratamiento con PGE₁

En la serie 1 se puede apreciar como existe una resistencia al paso del contraste en la radiografía A que impide la visualización de la a. tibial anterior y a. peronea.

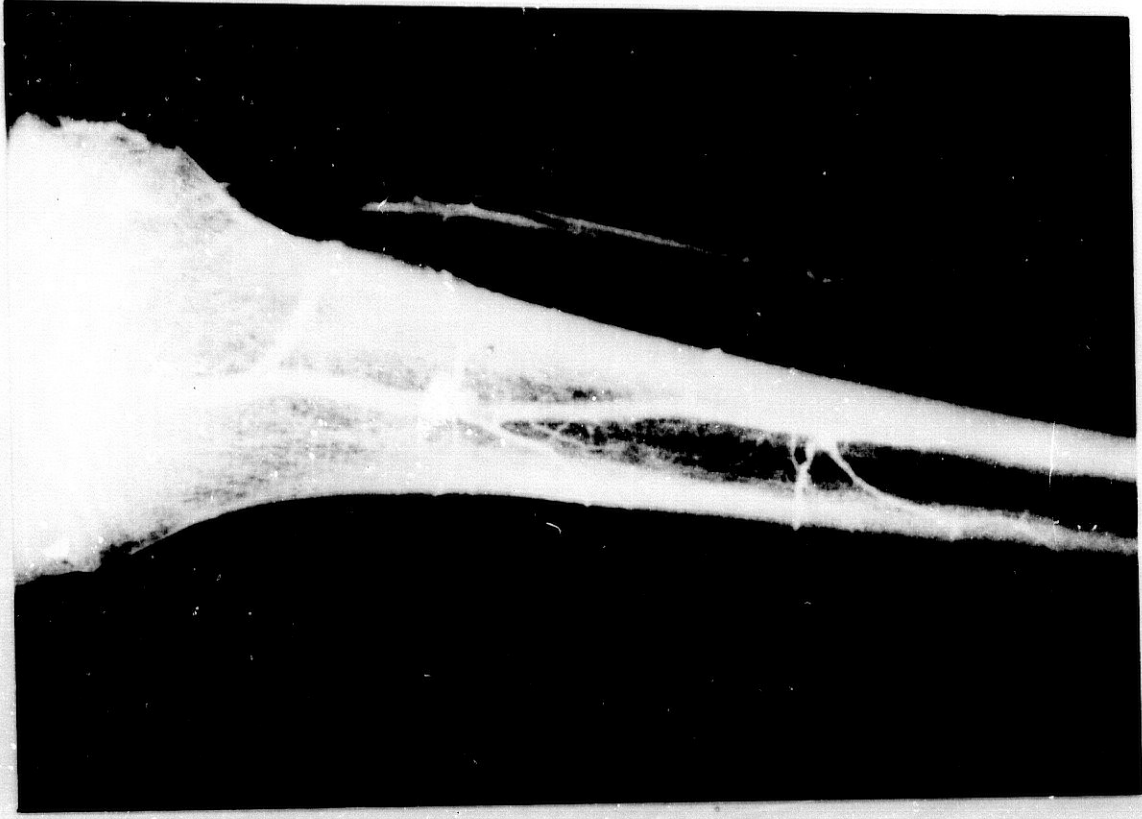
En la radiografía B se ha vencido algo dicha resistencia, hay mejor visualización de los troncos distales. Se aprecia aumento en el calibre de las colaterales así como en el número de ramos colaterales.

En la serie 2 se aprecia mayor vasodilatación de la a. tibial posterior y peronea en la radiografía B con respecto a la A, así como aumento del número y calibre de colaterales.

En la serie 3 también se aprecia un mayor aumento en el número y calibre de la red colateral así como mejor nitidez de imagen a nivel proximal y distal de la radiografía B con respecto a la A.

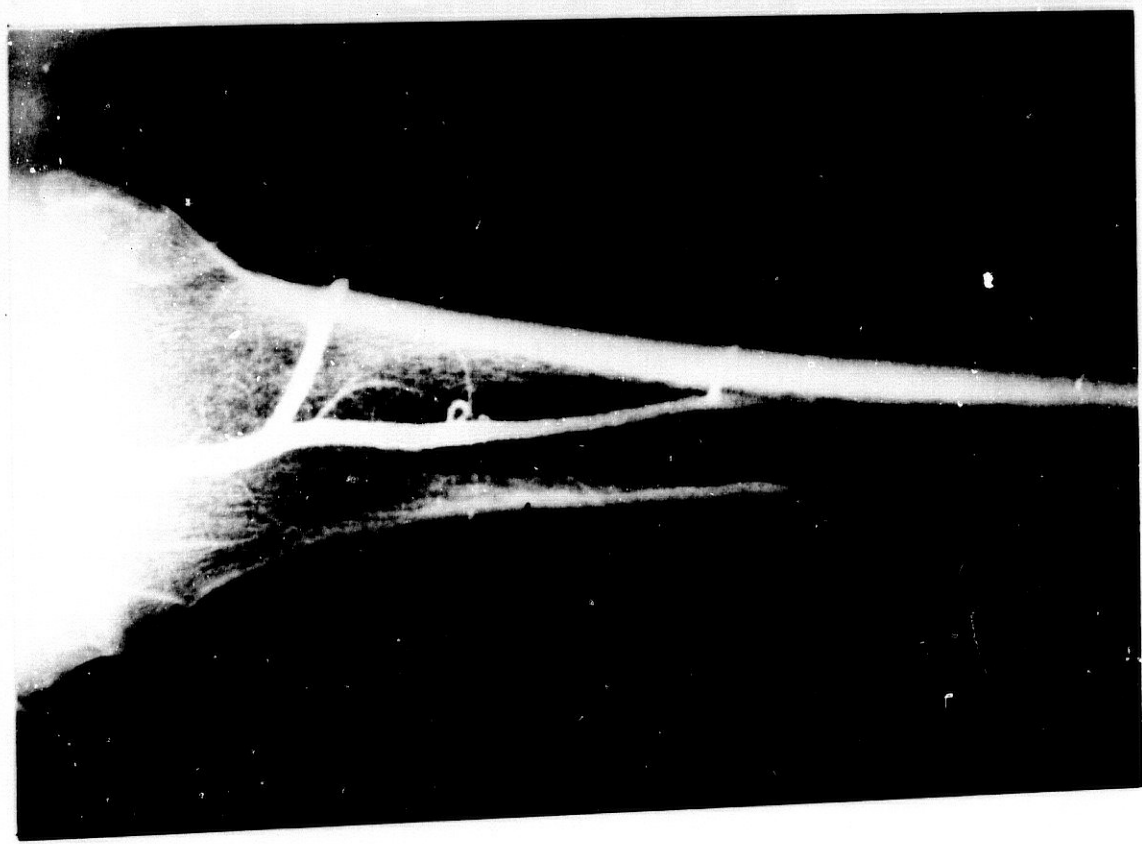
En la serie 4 se aprecia clara vasodilatación de la a. poplítea y tibial anterior, desaparición de zonas estenosadas en a. tibial anterior, visualización distal de a. peronea y mayor aumento del número y calibre de la red de colaterales en la arteriografía B con respecto a la A.

DESPUES



R-2

ANTES



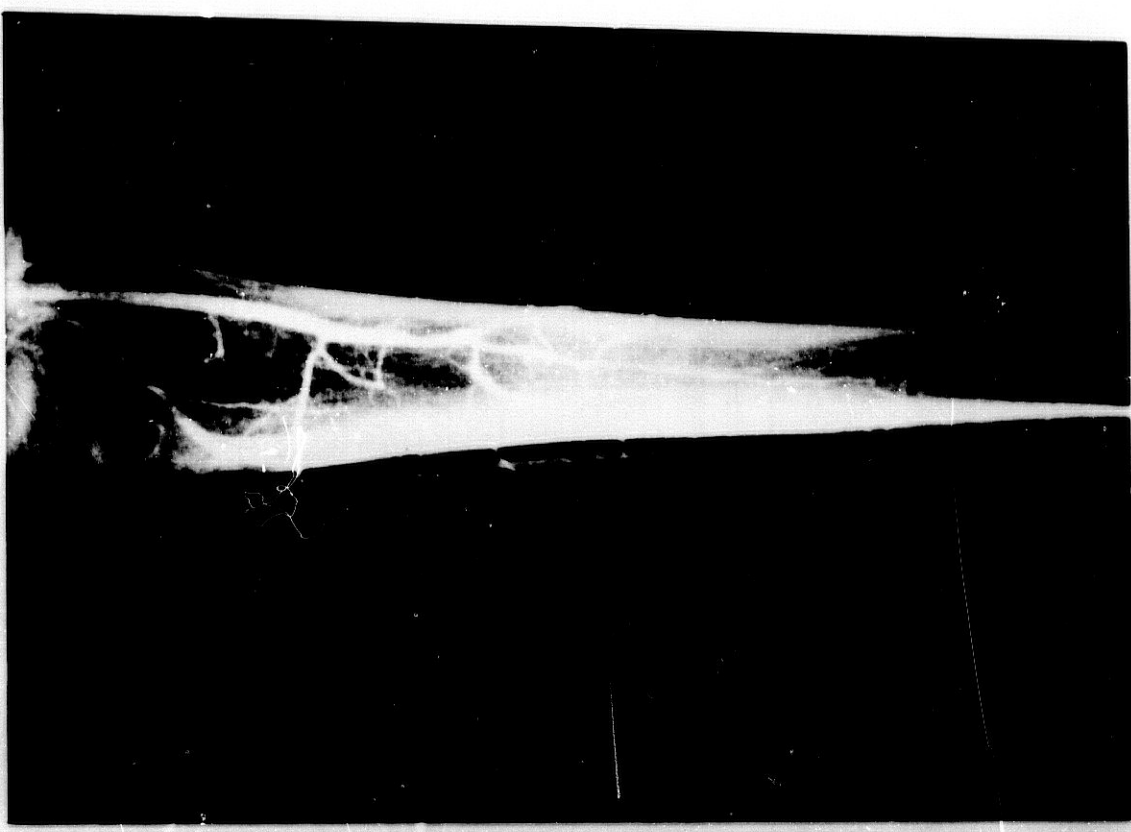
R-1

ANTES



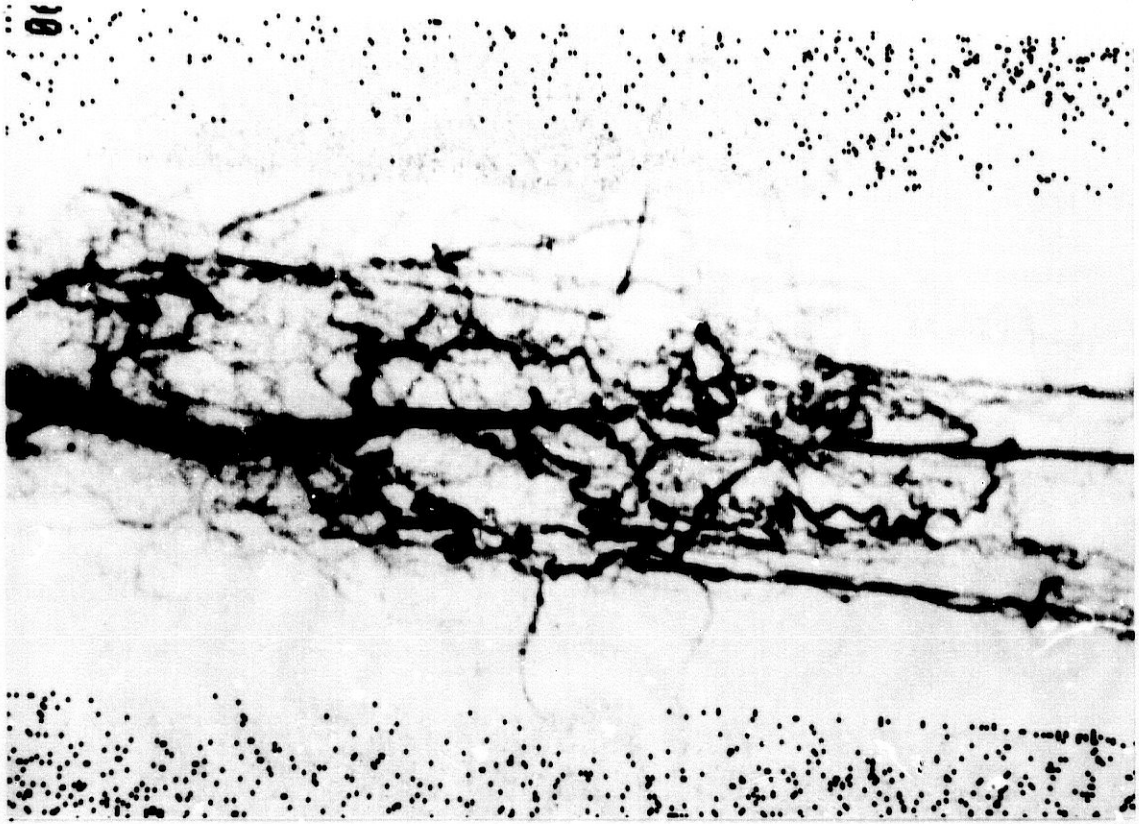
A-3

DESPUES



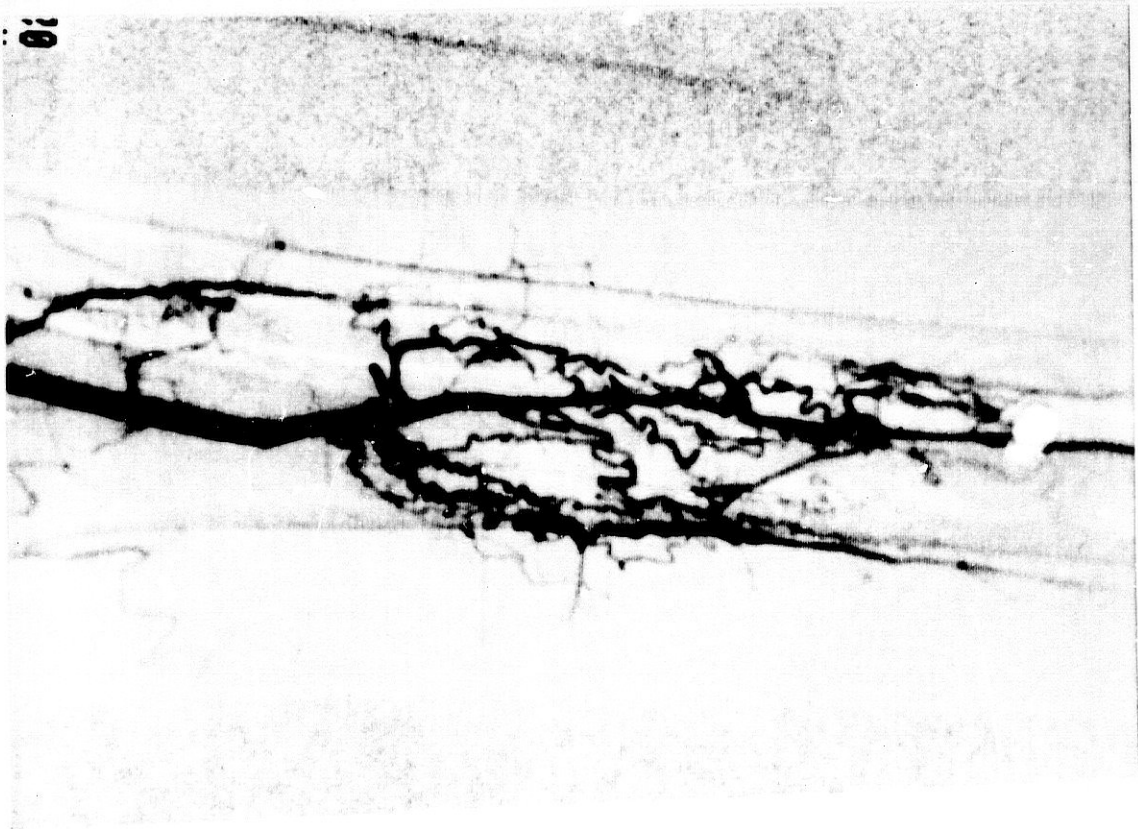
A-6

DESPUES



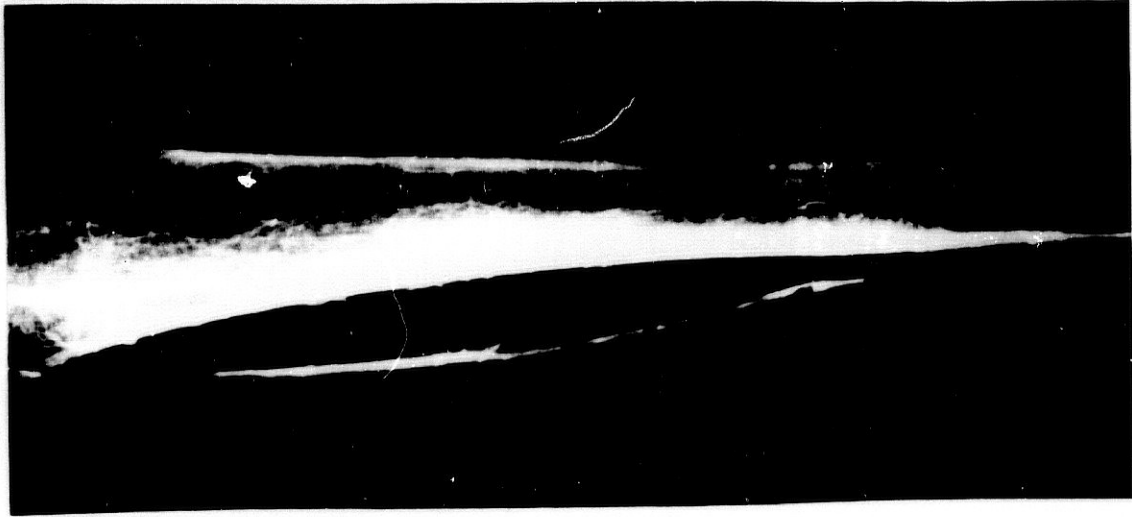
R-6

ANTES



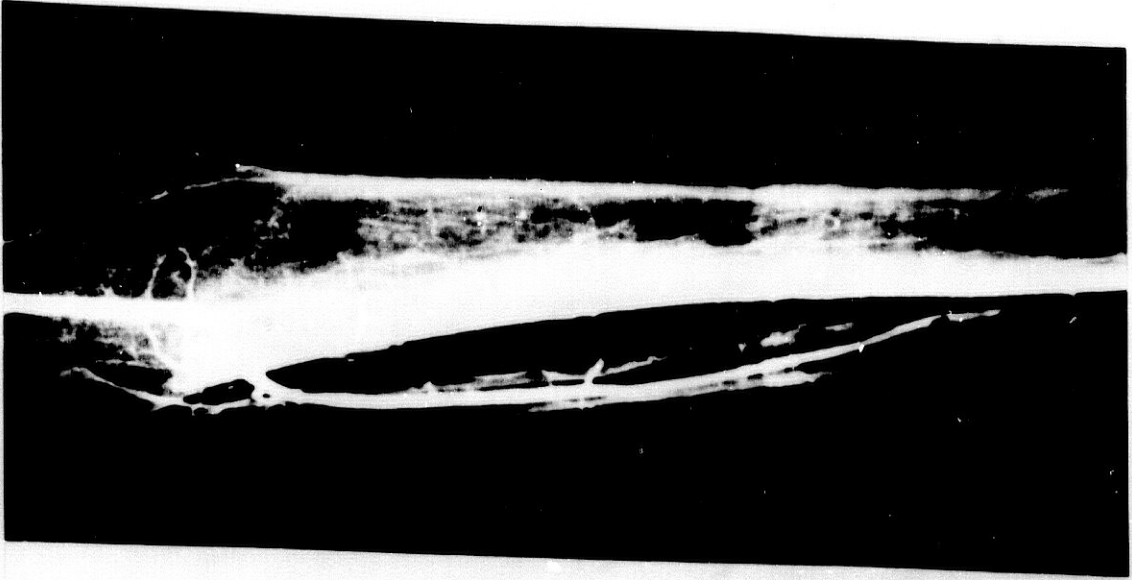
R-5

ANTES



A-7

DESPUES



A-8

ARTERIOPATIA DIABETICA

Estudio arteriográfico antes y después del tratamiento con PGE₁

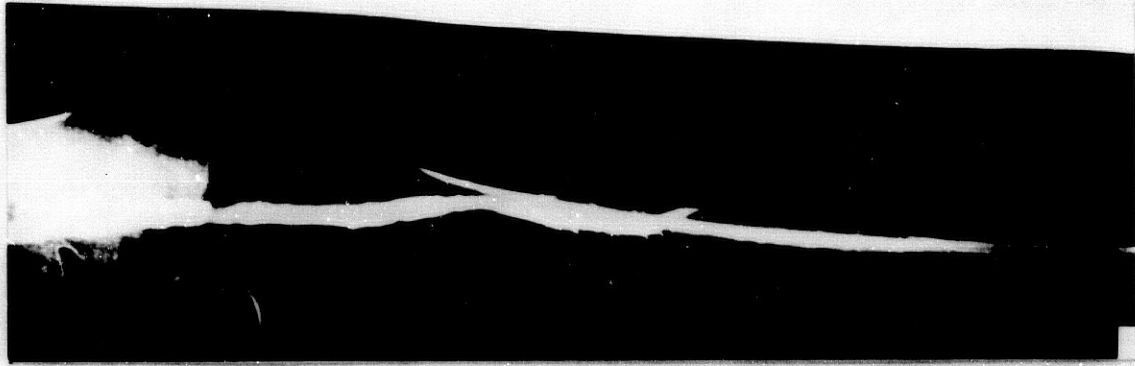
En la serie 1 se aprecia mayor vasodilatación en a. poplítea, tronco tibio-peroneo y a. peronea en la radiografía B con respecto a la A, así como también se aprecia aumento de la red de colaterales a nivel del tronco tibio-peroneo y a. peronea.

En la serie 2 se aprecia mayor permeabilidad distal de la a. tibial posterior y peronea así como gran aumento de colaterales en número y calibre en las radiografías B con respecto a la A.

En la serie 3 se aprecia mayor nitidez y calibre, manifiesta vasodilatación de colaterales. Visualización de ramos originados en la a. tibial anterior y peronea en la radiografía B que no eran permeables en la radiografía A.

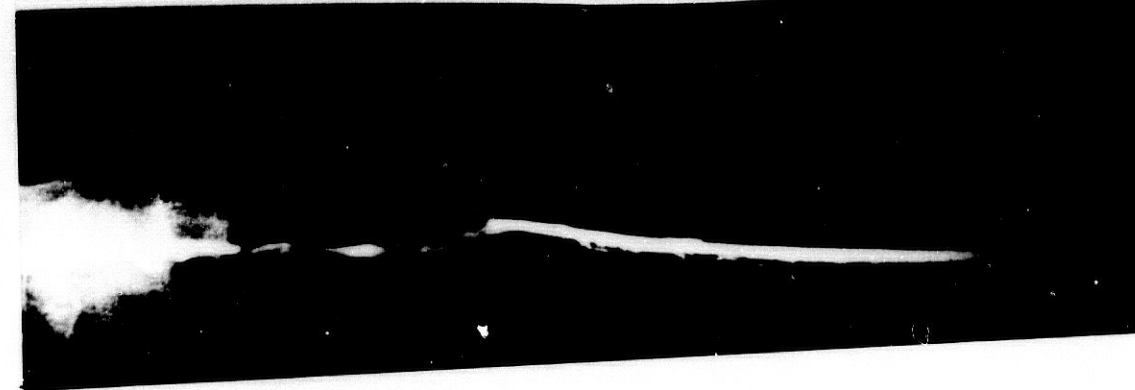
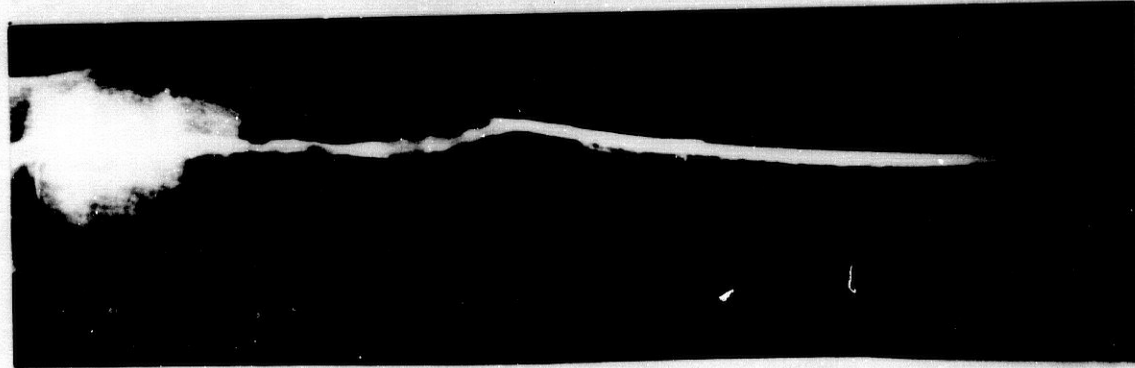
En la serie 4 se aprecia en la radiografía B, re-permeabilización de un segmento de la a. Ilíaca externa, incremento de la circulación colateral a expensas de esta y de la a. Hipogástrica que repercute en la mayor inyección a nivel de la a. femoral profunda.

DESPUES



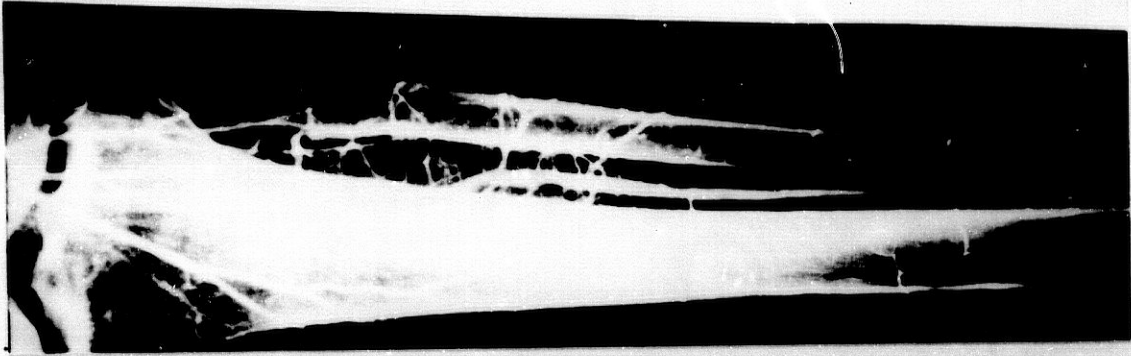
R-10

ANTES



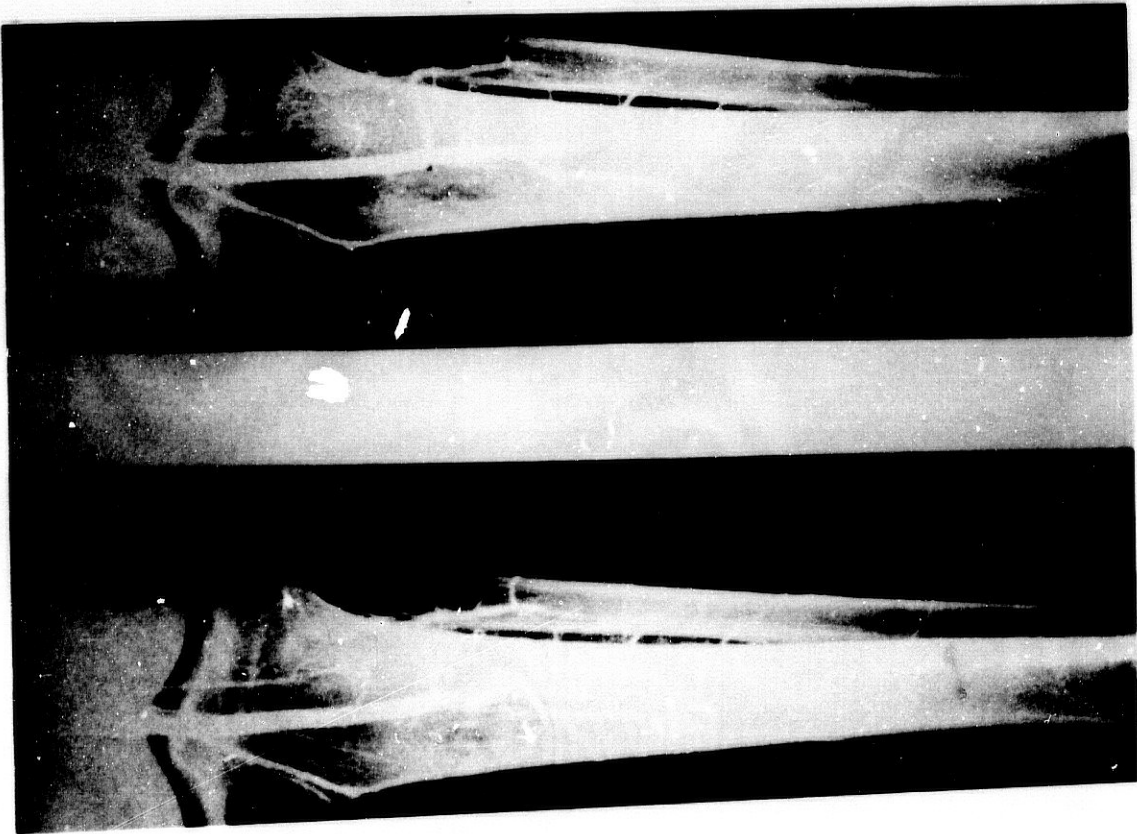
R-9

DESPUES



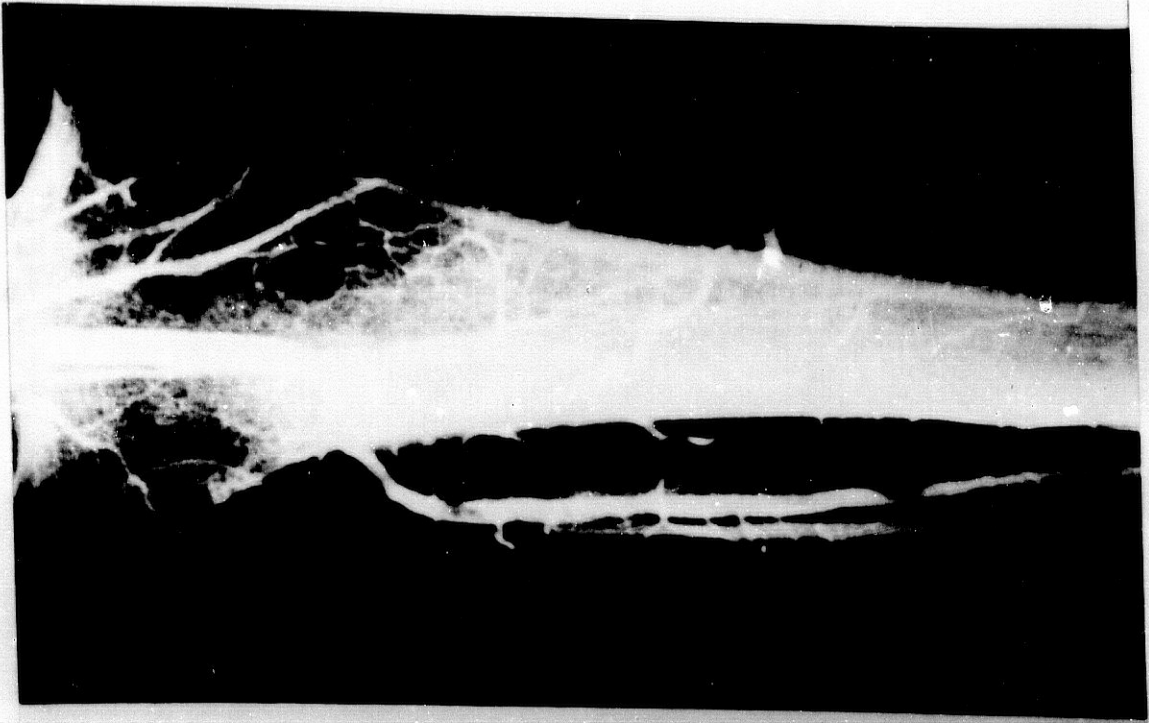
R-12

ANTES



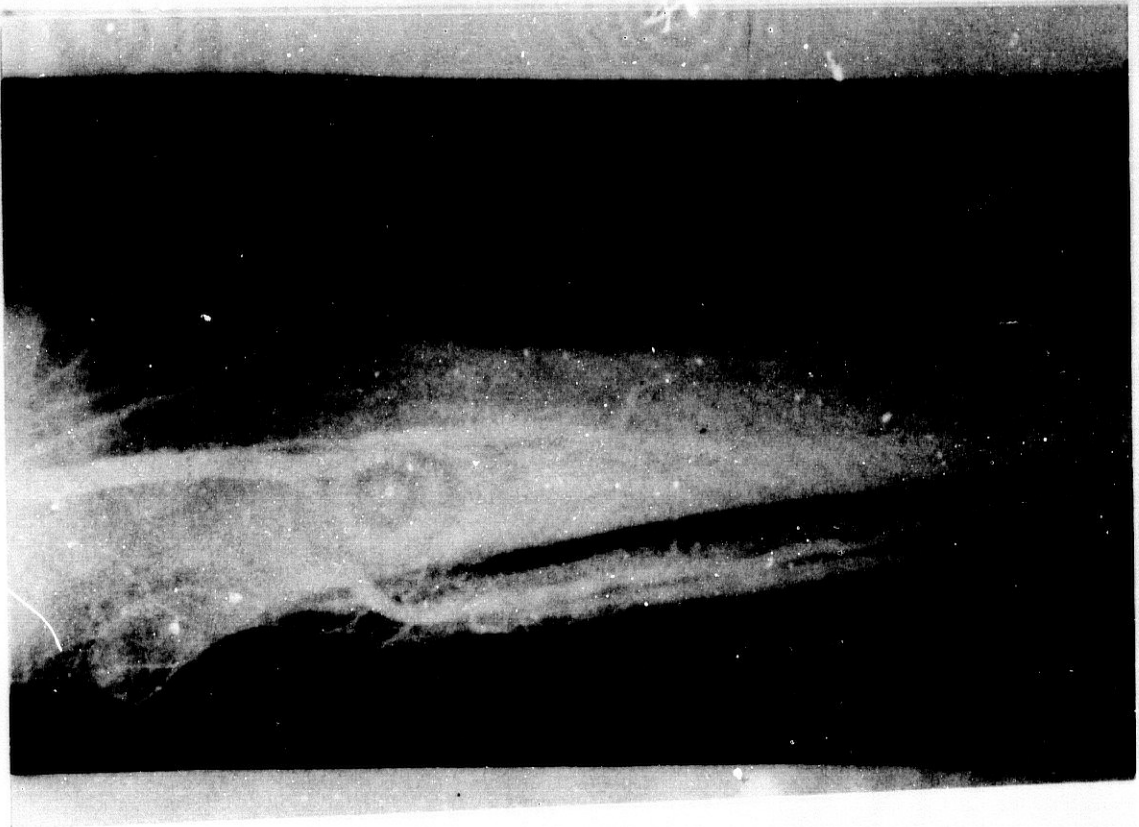
R-11

DESPUES



R-14

ANTES



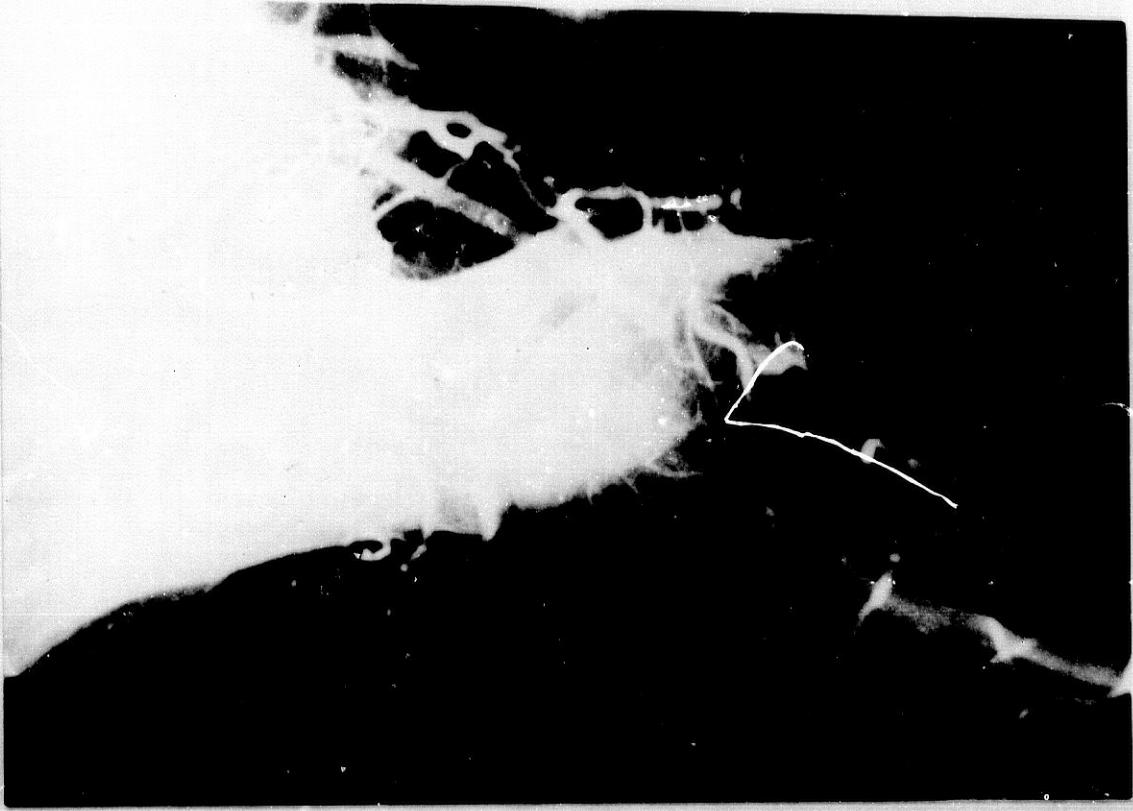
R-13

ANTES



R-15

DESPUES



R-16

ARTERIOESCLEROSIS

Estudio arteriográfico antes y después del tratamiento con PGE₁

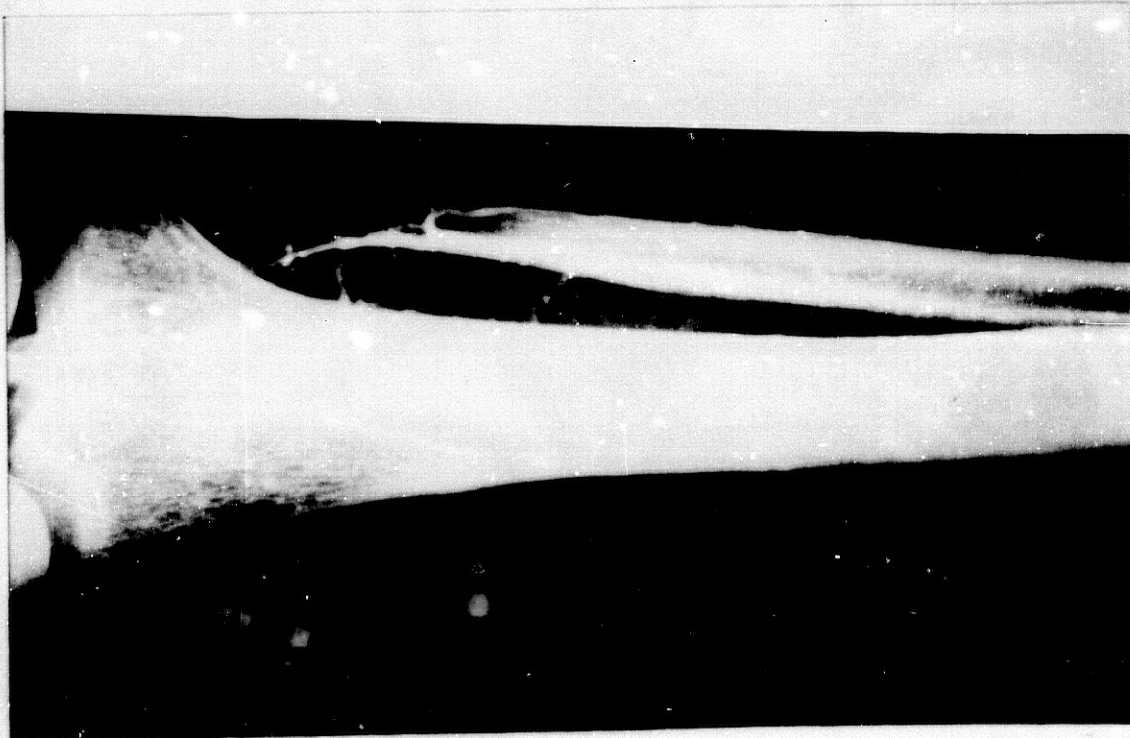
En la serie 1 se aprecia mejor visualización de a.poplítea que se ve afectado de múltiples lesiones obliterantes y mayor número y calibre de colaterales de la arteriografía B con respecto a la A.

En la serie 2 se aprecia un gran aumento de la colateralidad hacia la a.tibial anterior y tibial posterior, en la arteriografía B, que logra rellenar tímidamente a nivel distal, la a.tibial anterior y posterior cosa que no se aprecia en la arteriografía A.

En la serie 3 se aprecia en la radiografía B con respecto a la A un aumento evidente del número y tamaño de vascularización colateral a expensas de la a.femoral profunda.

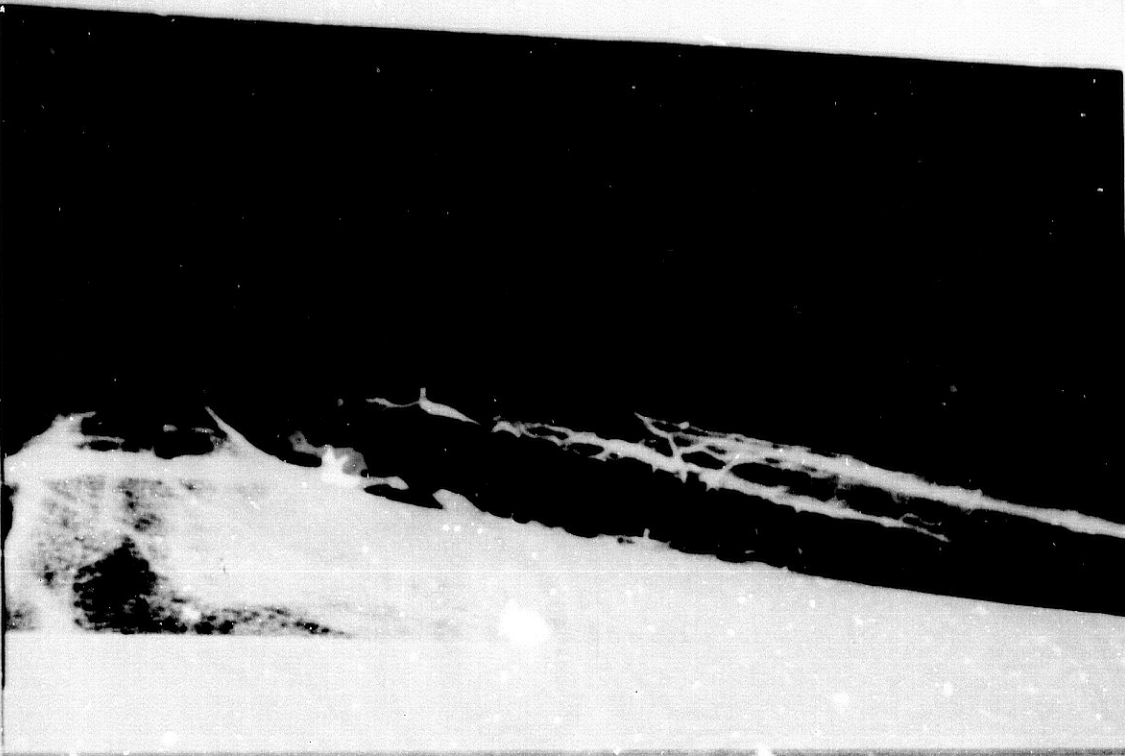
En la serie 4, se aprecia intensa vascularización y vasodilatación de ramos perforantes de la a.femoral profunda y sus colaterales, así como visualización de colateralidad en la arteriografía B que no es perceptible en la arteriografía A.

ANTES



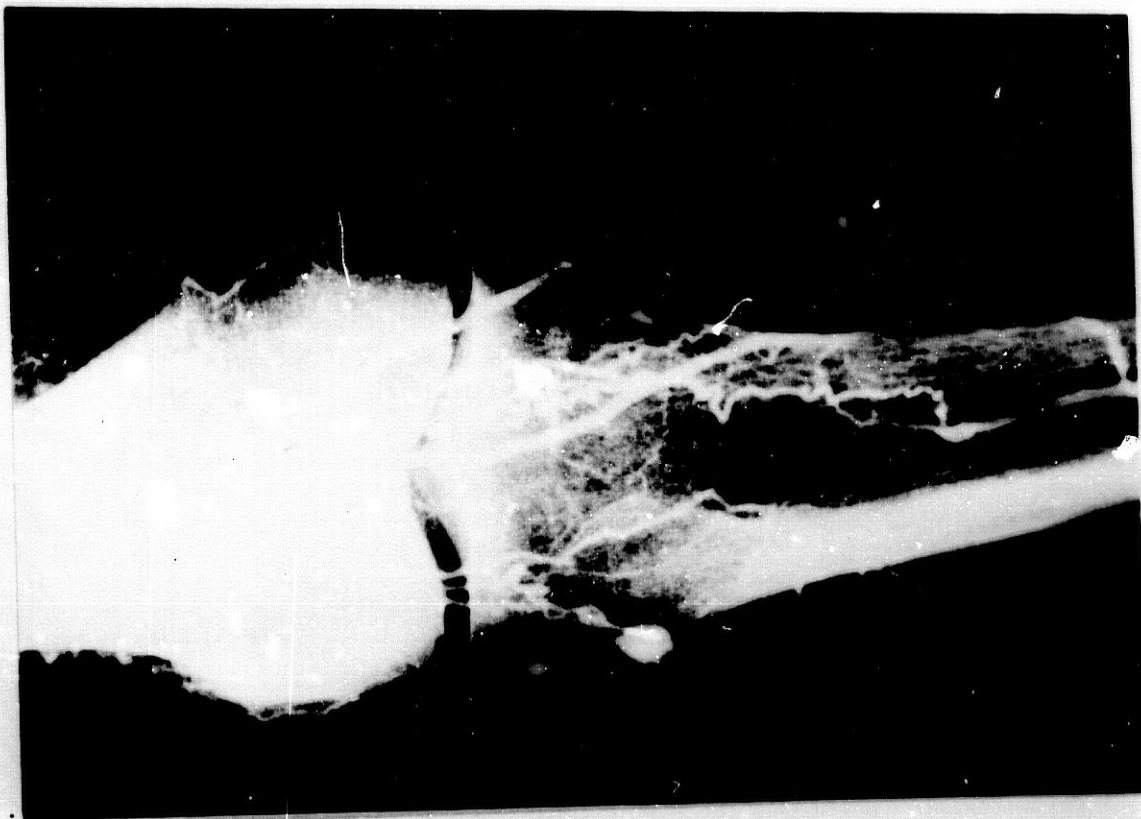
R-17

DESPUES



R-18

DESPUES



R-20

ANTES



R-18

DESPUES



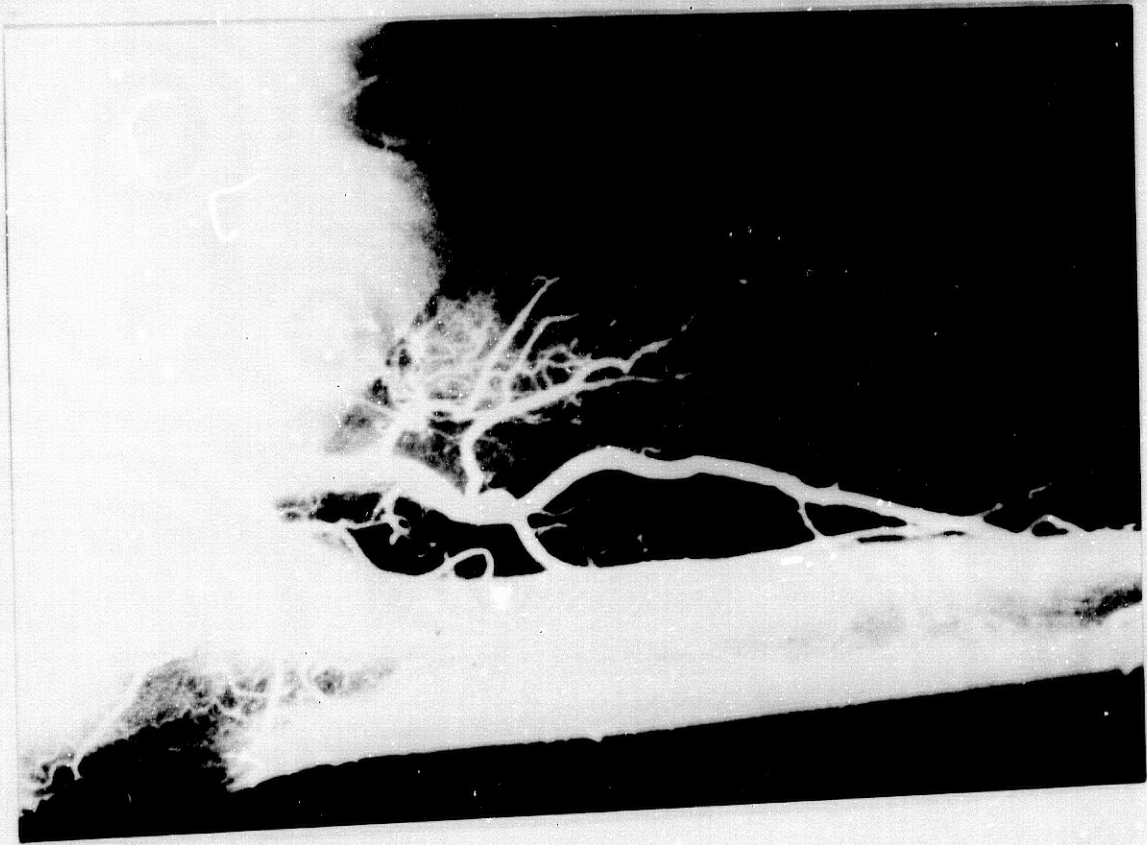
K-22

ANTES



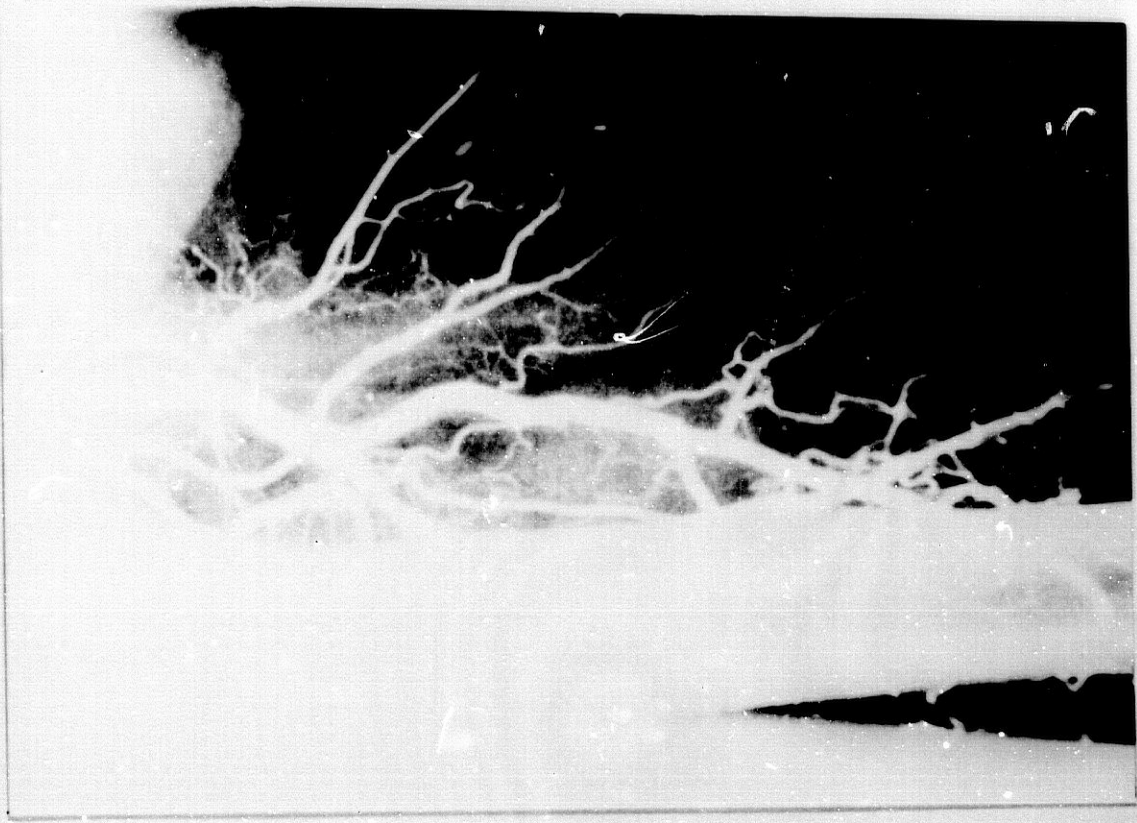
K-21

ANTES



R-23

DESPUES



R-24

RESULTADOS ANALITICOS

En las tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, se indican los valores medios obtenidos de las determinaciones analíticas realizadas (arteríticos, diabéticos y arterioscleróticos) antes y después de instaurado el tratamiento con PGE_1 .

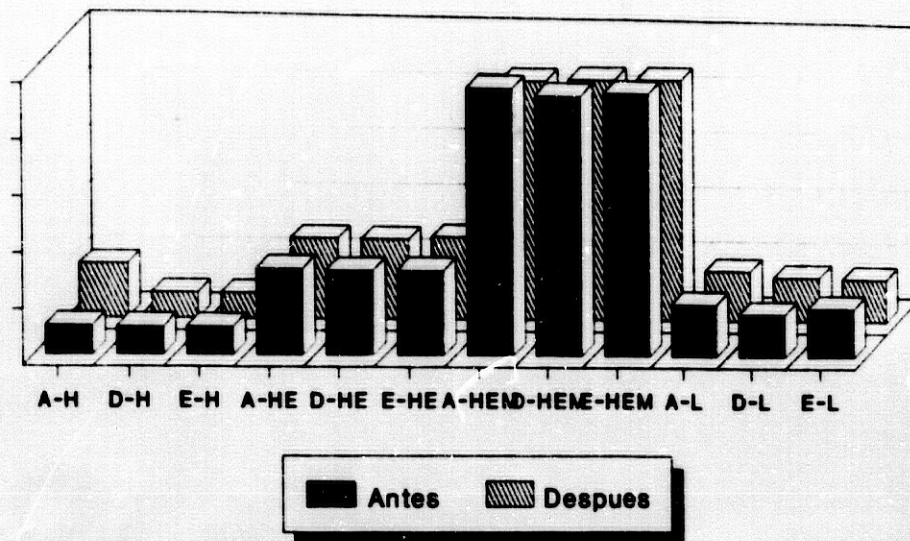
En las gráficas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 se representan los valores medios obtenidos de los parámetros analizados (estudio hematológico, coagulación, bioquímico, enzimático, glucosa y hormonas de su metabolismo, serie grasa y otras hormonas) antes y después del tratamiento con PGE_1 en los tres grupos de pacientes.

En cuanto al estudio hematológico:

De su análisis estadístico, tabla 1, gráfico 1, no encontramos cambios significativos antes y después del tratamiento con PGE_1 , observándose cifras de hematíes antes y después del tratamiento muy similares, ligeramente disminuidas, que condicionarían la disminución de la hemoglobina y hematocrito así como los leucocitos se comportan de forma similar.

ESTUDIO HEMATOLOGICO

Grafico 1



A • ARTERITICOS
 D • DIABETICOS
 E • ARTERIOSCLEROTICOS

Tabla 1

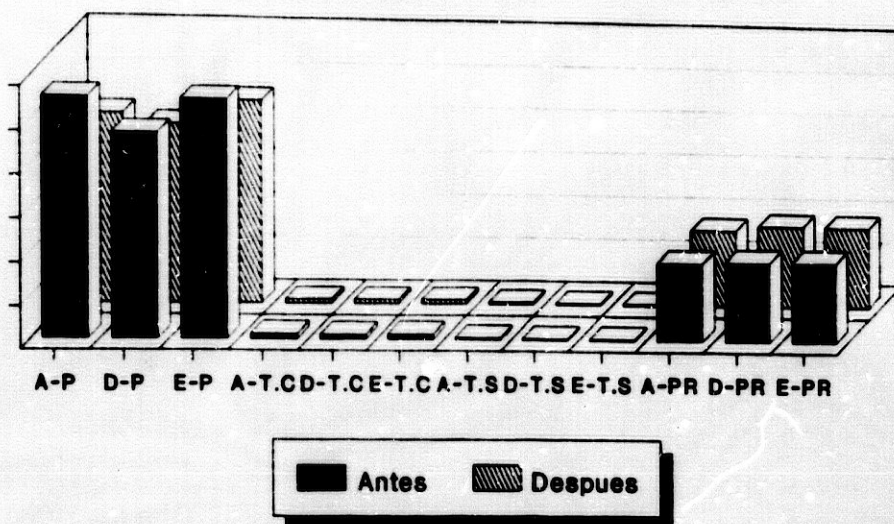
	ARTERITICOS		DIABETICOS		ARTERIOSCLEROTICOS		Uds.
HEMATIES	5.188 ± 0.79	4.542 ± 0.64	5.046 ± 1.08	4.569 ± 1.34	5.133 ± 0.89	4.594 ± 0.88	x10 ⁹ /l
HEMOGL.	15.49 ± 0.16	14.44 ± 0.12	15.19 ± 0.16	14.27 ± 0.18	15.25 ± 0.13	14.58 ± 0.16	gr/dl
HEMATOCR.	48.27 ± 0.54	43.12 ± 0.62	47.87 ± 0.71	43.42 ± 0.99	47.66 ± 0.61	43.55 ± 10.77	%
LEUCOCIT.	9.396 ± 368	8.983 ± 321	7.746 ± 481	7.988 ± 331	8.817 ± 396	7.661 ± 264	x10 ⁶ /l

En cuanto al estudio de coagulación:

De su análisis estadístico, tabla 2, gráfico 2, no se observan cambios significativos, solo una ligera disminución de plaquetas (que no tiene valor estadístico) siendo su comportamiento similar a otras células sanguíneas.

ESTUDIO DE COAGULACION

Grafico 2



A - ARTERITICOS
 D - DIABETICOS
 E - ARTERIOSCLEROTICOS

Tabla 2

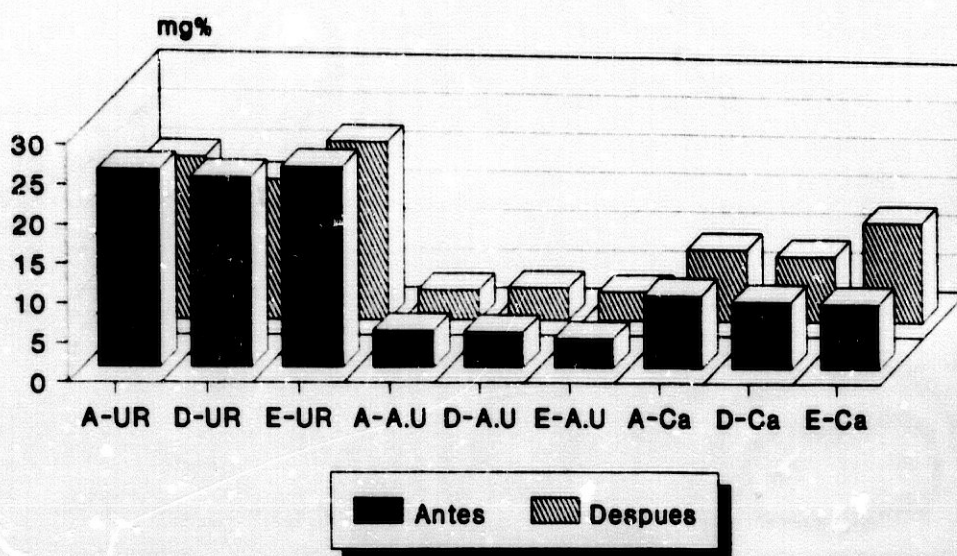
	ARTERITICOS		DIABETICOS		ARTERIOSCLEROTICOS		Uds.
PLAQUETAS	276.958 ± 14.068	216.542 ± 11.668	236.154 ± 6.257	285.385 ± 6.161	275. ± 9.975	232.778 ± 8.197	X10 ⁶ /CL
T. COAGUL.	6.28 ± 0.28	5.19 ± 0.14	5.61 ± 0.31	5.15 ± 0.33	6.85 ± 0.24	5.16 ± 0.38	Minutos
T. SANGRIA	2.31 ± 0.26	2.42 ± 0.23	1.69 ± 0.13	1.68 ± 0.18	1.58 ± 0.13	1.57 ± 0.12	Minutos
PROTOMB.	92.12 ± 1.62	89.16 ± 1.84	93.53 ± 1.82	94.46 ± 1.64	93.27 ± 1.45	93.83 ± 1.59	%

Respecto al estudio bioquímico, tablas 3 y 4 y gráficos 3 y 4 se representan el estudio estadístico de los parámetros urea, a.úrico, calcio, fósforo, proteínas y albúmina, se observa similar comportamiento, no encontrándose cambios significativos salvo en la calcemia con una $p < 0'05$ del grupo de pacientes arterioscleróticos antes y después del tratamiento con PGE_1 .

El resto de parámetros bioquímicos estudiados aunque se observa una ligera disminución, no es apreciable estadísticamente.

ESTUDIO BIOQUIMICA GENERAL

Grafico 3



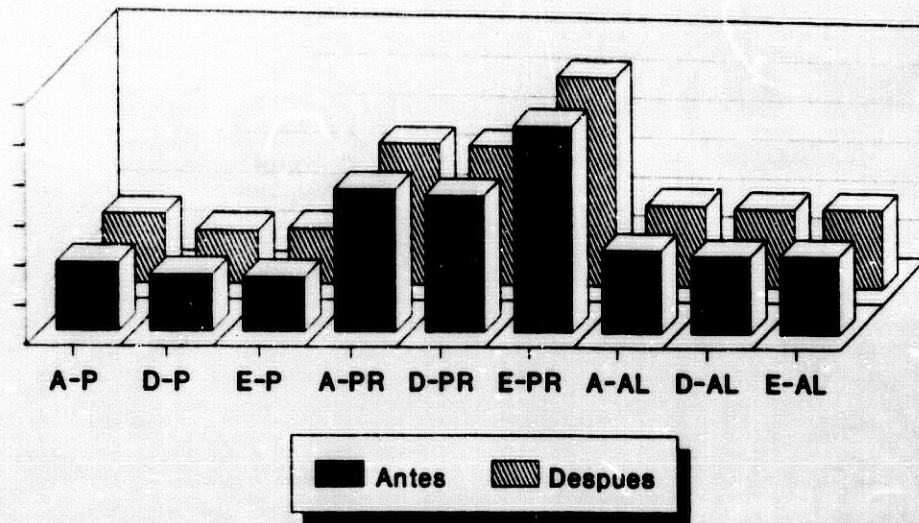
A • ARTERITICOS
 D • DIABETICOS
 E • ARTERIOSCLEROTICOS

Tabla 3

	ARTERITICOS	DIABETICOS	ARTERIOSCLEROTICOS	Uds.
UREA	25.88 ± 1.95 20.58 ± 1.38	24.23 ± 1.80 17.84 ± 1.96	25.66 ± 2.12 22.77 ± 1.88	mg %
A-URICO	4.80 ± 0.26 3.83 ± 0.25	4.68 ± 0.39 4.17 ± 0.35	3.85 ± 0.27 3.76 ± 0.22	mg %
Ca	9.51 ± 0.89 9.34 ± 0.11	8.77 ± 0.14 8.53 ± 0.88	8.51 ± 0.12 12.93 ± 4.35	mg %

ESTUDIO BIOQUIMICA GENERAL

Grafico 4



A • ARTERITICOS
 D • DIABETICOS
 E • ARTERIOSCLEROTICOS

Tabla 4

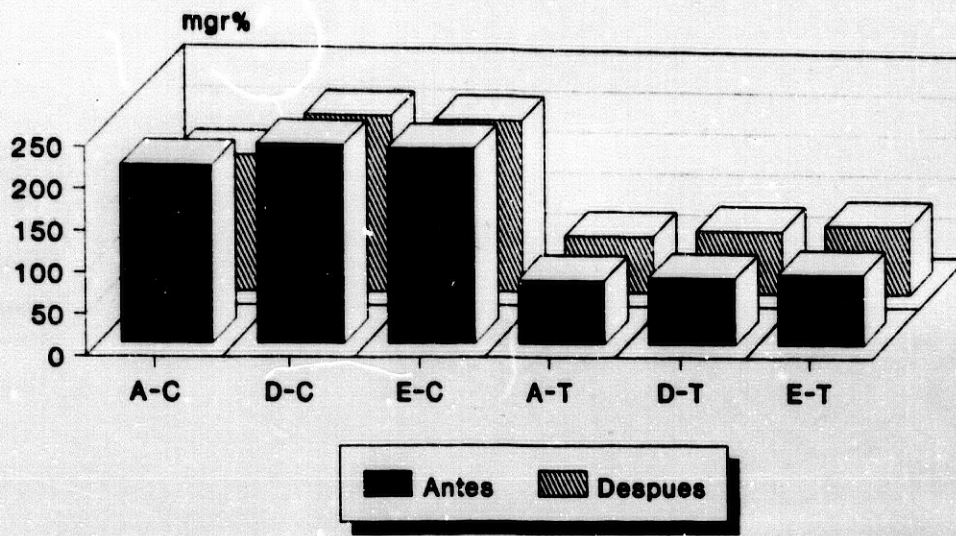
	ARTERITICOS		DIABETICOS		ARTERIOSCLEROTICOS		Uds.
P.	3.46 ± 0.14	3.57 ± 0.13	2.86 ± 0.12	2.68 ± 0.89	2.75 ± 0.14	2.81 ± 0.15	mg %
PROTEINAS	7.22 ± 0.88	7.14 ± 0.18	6.93 ± 0.87	7.84 ± 0.85	10.52 ± 3.55	10.64 ± 3.60	gr/100ml
ALBUMINA	4.25 ± 0.86	4.17 ± 0.84	3.99 ± 0.82	4.83 ± 0.82	4.82 ± 0.82	4.85 ± 0.82	gr/100ml

Respecto a la serie grasa:

Se ha estudiado el comportamiento del Colesterol y Triglicéridos sus representantes mas significativos tabla 5, gráfico 5 y no se observan diferencias desde el punto de vista estadístico, tan solo una tendencia a disminuir su concentración, producido de forma similar a otros parámetros estudiados.

ESTUDIO SERIE GRASA

Grafico 5



A - ARTERITICOS
 D - DIABETICOS
 E - ARTERIOSCLEROTICOS

Tabla 5

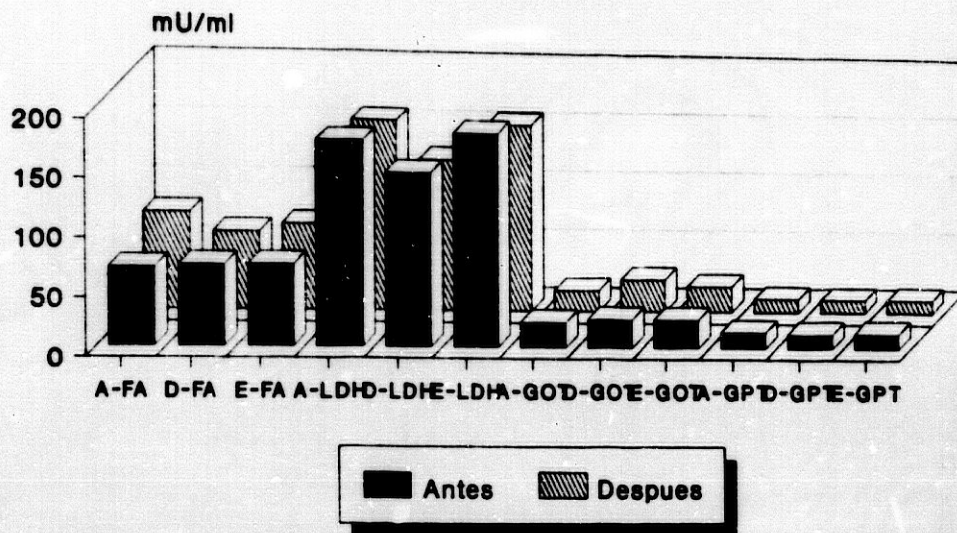
	ARTERITICOS		DIABETICOS		ARTERIOSCLEROTICOS		Uds.
COLESTEROL	213.54 ± 6.48	163.87 ± 6.39	239.61 ± 8.42	213.87 ± 5.23	236.11 ± 9.87	288.61 ± 9.43	mg %
TRIGLICEROS	77.36 ± 3.81	68.87 ± 2.72	81.15 ± 2.28	76.38 ± 2.24	86.22 ± 3.76	83.83 ± 3.38	mg %

Respecto al estudio enzimático:

Está representado por las determinaciones de fosfatasa alcalina, LDH, GOT y GPT tabla 6, gráfico 6. Estadísticamente no se observan diferencias significativas antes y después del tratamiento con PGE_1 en ningún grupo de pacientes.

ESTUDIO ENZIMATICO

Grafico 6



A - ARTERITICOS
 D - DIABETICOS
 E - ARTERIOSCLEROTICOS

Tabla 6

	ARTERITICOS		DIABETICOS		ARTERIOSCLEROTICOS		Uds.
FA	66.04 ± 2.90	82.00 ± 0.28	68.46 ± 3.41	65.92 ± 2.15	69.05 ± 1.98	72.03 ± 1.98	ml/ml
LDH	175.00 ± 7.00	161.45 ± 5.36	147.69 ± 9.06	128.46 ± 7.58	182.22 ± 0.95	158.00 ± 6.94	ml/ml
GOT	20.91 ± 1.49	17.70 ± 0.96	23.92 ± 1.26	27.53 ± 1.26	23.77 ± 1.72	21.94 ± 1.17	ml/ml
GPT	13.41 ± 0.47	11.50 ± 0.34	12.00 ± 0.59	10.76 ± 0.20	12.61 ± 0.49	10.00 ± 0.35	ml/ml

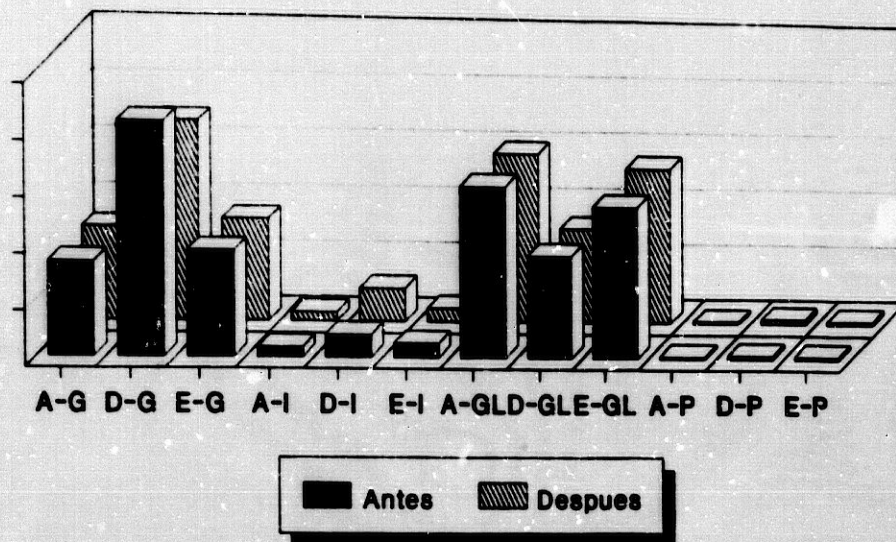
Respecto a la glucemia y hormonas del metabolismo hidrocarbonado:

Representada en tablas 7, gráfico 7, se observa en el grupo de pacientes diabéticos una disminución significativa de la glucemia; $208'53 \pm 10'38$ antes del tratamiento con PGE_1 y $177'30 \pm 11'01$ después del tratamiento con un $p < 0'05$ así como cambios también significativos en las concentraciones de insulinemia y glucagonemia en el mismo grupo de pacientes.

En el resto de determinaciones estudiadas en los otros grupos de pacientes no sufren cambios significativos.

GLUCEMIA Y HORMONAS DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO

Grafico 7



A - ARTERITICOS
D - DIABETICOS
E - ARTERIOSCLEROTICOS

Tabla 7

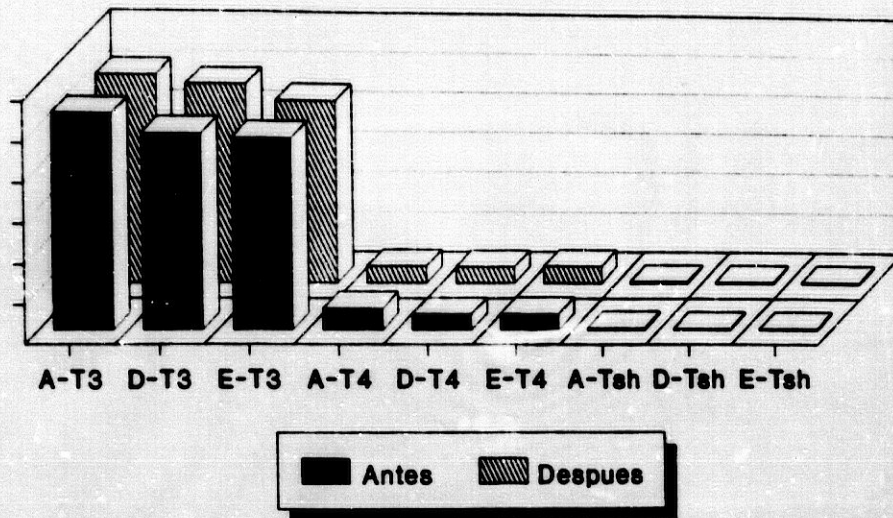
	ARTERITICOS		DIABETICOS		ARTERIOSCLEROTICOS		Uds.
GLUCEMIA	84.37 ± 1.45	82.87 ± 1.68	288.53 ± 18.38	177.38 ± 11.81	94.61 ± 3.44	98.72 ± 3.35	mg/100ml
INSULINA	8.81 ± 0.75	8.14 ± 0.59	28.38 ± 2.38	29.32 ± 2.28	12.99 ± 2.43	12.89 ± 1.88	uU/ml
GLUCAGON	153.83 ± 6.12	151.33 ± 5.87	92.88 ± 3.67	84.61 ± 3.85	136.55 ± 7.27	139.16 ± 7.61	pg/ml
PEPTIDO C	1.93 ± 0.15	1.84 ± 0.15	3.23 ± 0.36	4.15 ± 0.34	2.62 ± 2.93	2.53 ± 0.24	ng/ml

Respecto al estudio de otras hormonas:

La determina T_3 , T_4 y TSH tabla 8, gráfico 8, no se observan cambios significativos en sus concentraciones antes y después del tratamiento con PGE_1 .

OTRAS HORMONAS

Grafico 8



A • ARTERITICOS
 D • DIABETICOS
 E • ARTERIOSCLEROTICOS

Tabla 8

	ARTERITICOS		DIABETICOS		ARTERIOSCLEROTICOS		Uds.
T ₃	187.33 ± 2.96	183.78 ± 2.22	97.69 ± 3.09	99.07 ± 3.13	95.67 ± 3.14	91.11 ± 2.81	Indicet T ₃
T ₄	18.83 ± 2.60	8.36 ± 1.18	7.89 ± 0.26	8.18 ± 0.23	8.18 ± 0.26	8.48 ± 0.28	ugr/ml
TSH	0.95 ± 0.05	0.94 ± 0.04	0.63 ± 0.04	0.65 ± 0.04	0.68 ± 0.03	0.72 ± 0.04	mU/ml

En los siguientes gráficos y tablas se comparan las concentraciones de los diferentes parámetros analíticos determinados entre los tres grupos de pacientes antes (tablas 9a, 10a, 11a, 12a, 13a, 14a, 15a y 16a y gráficos 9a, 10a, 11a, 12a, 13a, 14a, 15a y 16a) y después (tablas 9d, 10d, 11d, 12d, 13d, 14d, 15d y 16d y gráficos 9d, 10d, 11d, 12d, 13d, 14d, 15d y 16d) del tratamiento con PGE_1 con la finalidad de comprobar si algún grupo de pacientes ha respondido de diferente forma al resto.

En general se observa que el comportamiento de los parámetros determinados en los diferentes grupos de pacientes ha sido similar y cuando observamos diferencias antes del tratamiento éstas se mantienen también después del tratamiento con PGE_1 .

Los grupos de pacientes comparados son:

- Arteríticos.- al que denominamos grupo 1º
- Diabéticos.- al que denominamos grupo 2º
- Arterioscleróticos.- al que denominamos grupo 3º

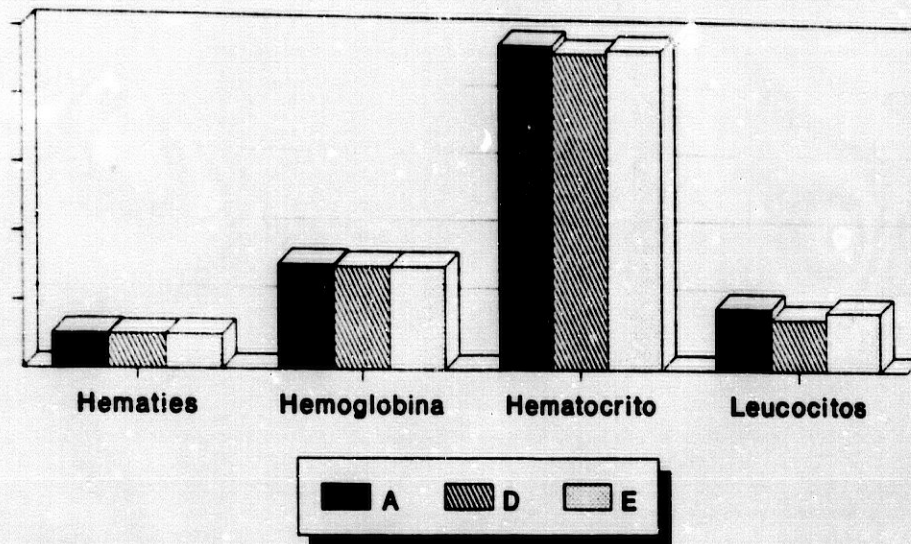
Respecto al estudio hematológico:

El análisis estadístico de los resultados nos muestra que antes del tratamiento, tabla 9a, gráfico 9a no hay diferencias entre grupos, salvo en las cifras de leucocitos que se observa diferencias significativas entre el grupo de Arteríticos y Diabéticos con una $p < 0'05$.

Respecto al estudio hematológico después del tratamiento tabla 9d, gráfico 9d, se observan similares resultados al realizado antes del tratamiento, lo que implica un comportamiento similar en los tres grupos de pacientes.

ESTUDIO HEMATOLOGICO

COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES A.TRATAMIENTO



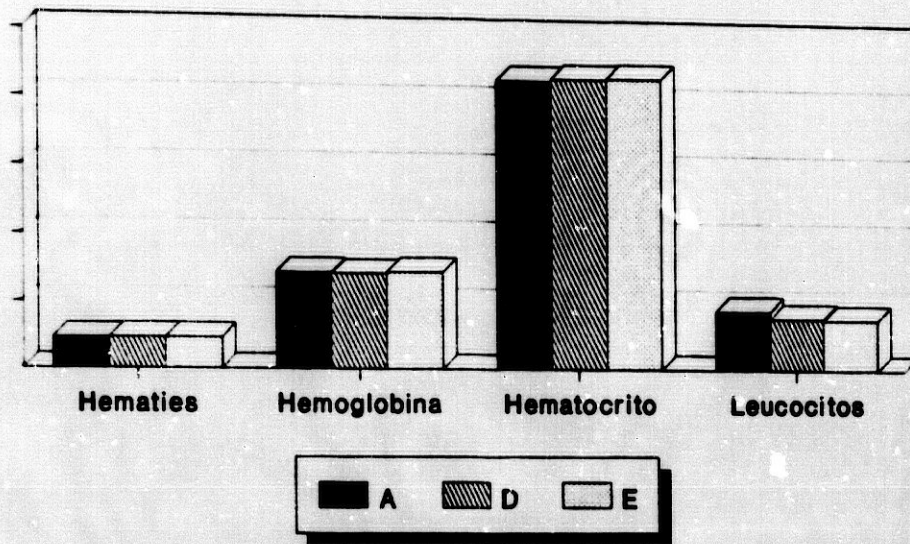
A • ARTERITICOS
D • DIABETICOS
E • ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 9a

Tabla 9a

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
HEMATIES	5.188 ± 0.79	5.046 ± 0.188	5.133 ± 0.899	N.S.
HEMOGL.	15.49 ± 0.16	15.19 ± 0.16	15.25 ± 0.13	N.S.
HEMATOCR.	48.27 ± 0.54	47.87 ± 0.71	47.66 ± 0.61	N.S.
LEUCOCIT.	9.396 ± 0.368	7.746 ± 0.481	8.817 ± 0.396	1-2p<0.05

ESTUDIO HEMATOLOGICO COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES D. TRATAMIENTO



A - ARTERITICOS
D - DIABETICOS
E - ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 9d

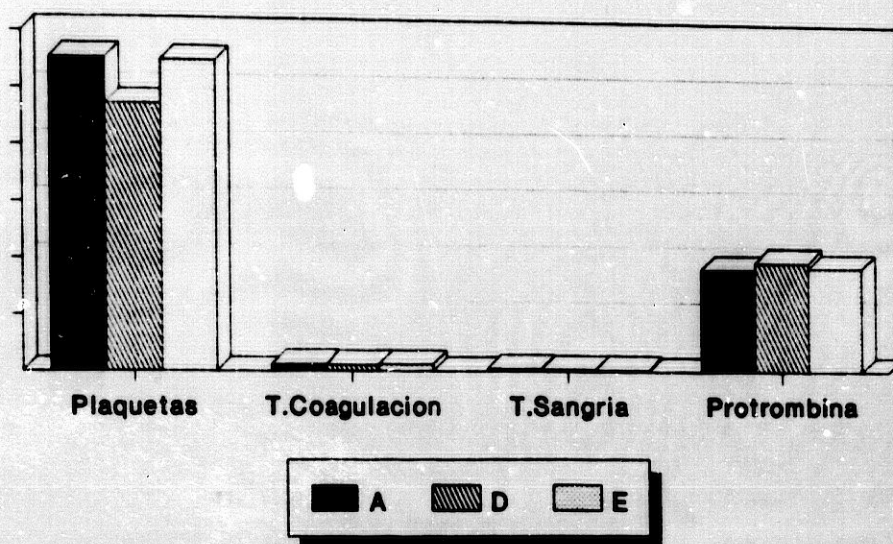
Tabla 9d

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
HEMATIES	4.542 ± 0.64	4.569 ± 0.134	4.594 ± 0.080	N.S.
HEMOGL.	14.44 ± 0.12	14.27 ± 0.18	14.50 ± 0.16	N.S.
HEMATOCR.	43.12 ± 0.62	43.42 ± 0.99	43.55 ± 0.77	N.S.
LEUCOCIT.	8.983 ± 0.321	7.988 ± 0.331	7.661 ± 0.264	1-3p<0.01

Respecto a la comparación del estudio de coagulación realizado antes del tratamiento entre los tres grupos de pacientes; tabla 10a, gráfico 10a, no se observan diferencias entre los diferentes grupos de pacientes salvo el tiempo de sangría que es ligeramente inferior en el grupo de Arterioscleróticos con respecto al de Arteríticos $p < 0.05$.

Las comparaciones realizadas después del tratamiento se observa un comportamiento similar, solo es significativo el tiempo de sangría entre el grupo de Arteríticos y los otros dos grupos de pacientes $p < 0.01$.

ESTUDIO DE COAGULACION COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES A.TRATAMIENTO



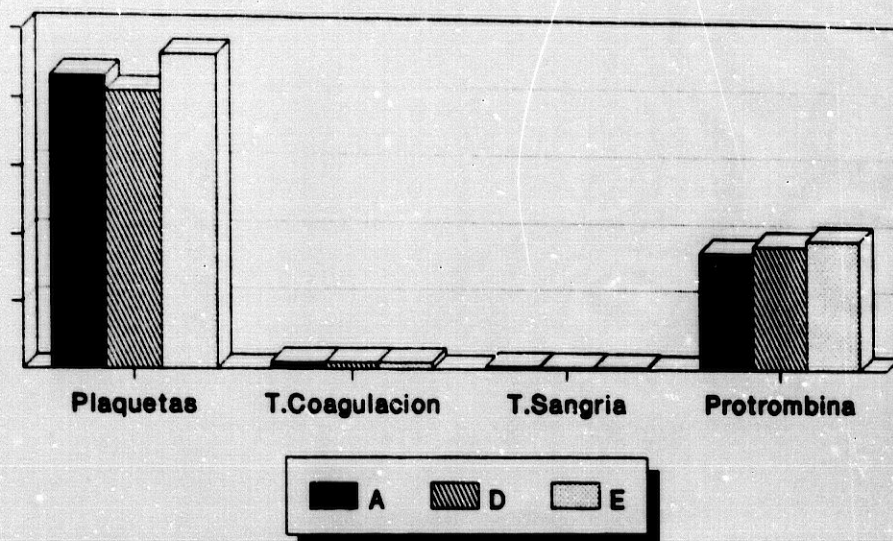
A - ARTERITICOS
D - DIABETICOS
E - ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 10a

Tabla 10a

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
PLAQUETAS	276.958 ± 14.868	236.154 ± 6.257	275.888 ± 9.975	N.S.
T.COAGUL.	6.28 ± 0.28	5.61 ± 0.31	6.85 ± 0.24	N.S.
T.SANGRIA	2.31 ± 0.26	1.69 ± 0.13	1.58 ± 0.13	1-3 < 0.05
PROTROMB.	92.12 ± 1.62	93.53 ± 1.82	93.27 ± 1.45	N.S.

ESTUDIO DE COAGULACION COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES D. TRATAMIENTO



A • ARTERITICOS
D • DIABETICOS
E • ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 10d

Tabla 10d

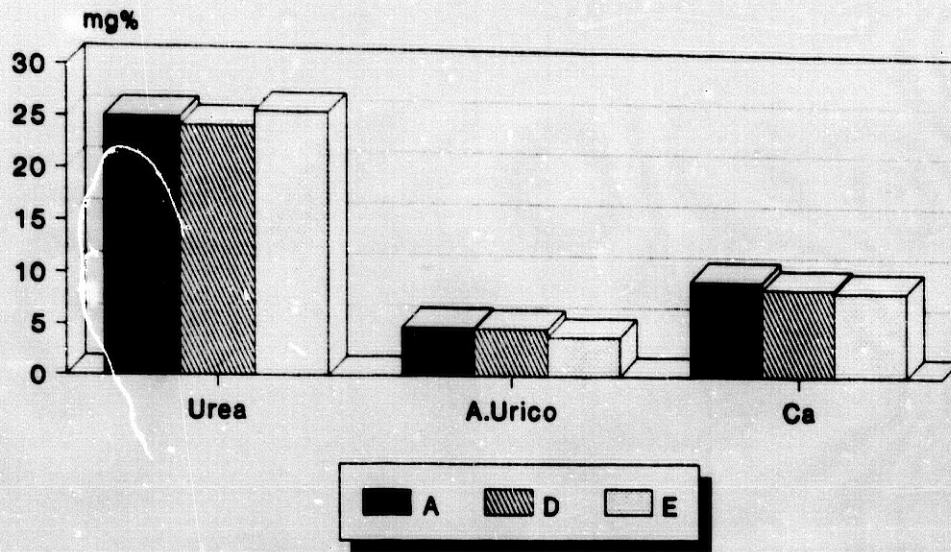
	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
PLAQUETAS	216.542 ± 11.668	285.385 ± 6.161	232.778 ± 8.197	N.S.
T. COAGUL.	5.19 ± 0.14	5.15 ± 0.33	5.16 ± 0.38	N.S.
T. SANGRIA	2.42 ± 0.23	1.68 ± 0.18	1.57 ± 0.12	p < 0.01 1-2 1-3
PROTOMB.	89.16 ± 1.84	94.46 ± 1.64	93.83 ± 1.59	N.S.

Respecto a la comparación entre grupos de pacientes en las determinaciones bioquímicas realizadas antes del tratamiento, tablas 11a y 12a y gráficos 11a y 12a, se observan diferencias significativas en las cifras de calcemia entre los grupos de pacientes Arteríticos respecto a Diabéticos y Arterioscleróticos con una $p < 0'001$, del mismo modo hay diferencias en las concentraciones de fósforo con una $p < 0'05$ y también se observa diferencias entre los grupos Arteríticos y Diabéticos en las proteínas totales con una diferencia $p < 0'05$.

En cuanto al comportamiento tras el tratamiento con PGE_1 tablas 11d y 12d y gráficos 11d y 12d observamos diferencias también en la calcemia entre los grupos de Arterioscleróticos respecto a Arteríticos y Diabéticos con una $p < 0'001$ así como diferencias en la fosfatemia del 1er. grupo respecto a los otros dos con una $p < 0'001$ y ligeras diferencias entre el grupo 1º y 2º en la concentración de albumina con una $p < 0'05$.

ESTUDIO BIOQUIMICA GENERAL

COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES A.TRATAMIENTO



A - ARTERITICOS
 D - DIABETICOS
 E - ARTERIOSCLEROTICOS

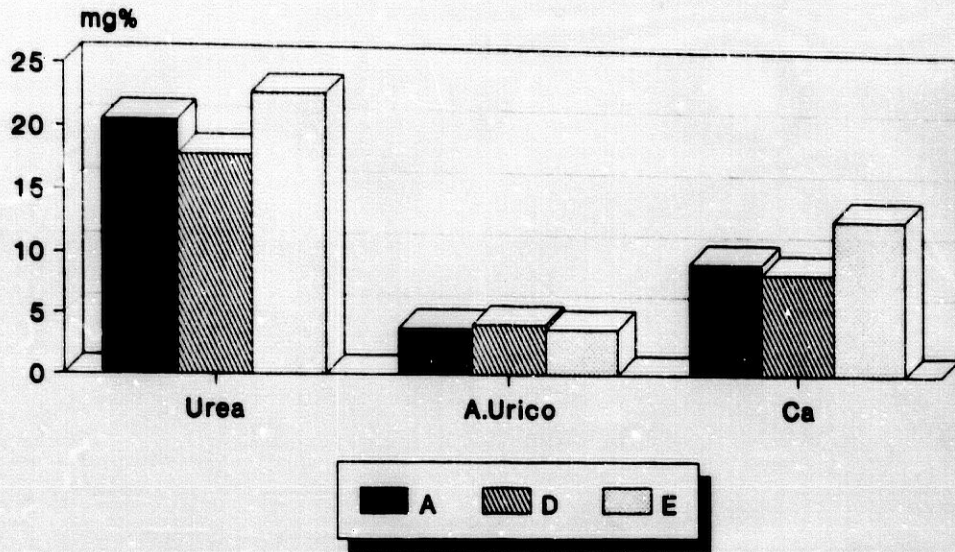
Grafico 11a

Tabla 11a

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
UREA	25.00 ± 1.95	24.23 ± 1.00	25.66 ± 2.12	N.S.
A-URICO	4.00 ± 0.26	4.60 ± 0.39	3.85 ± 0.27	N.S.
Ca	9.51 ± 0.09	8.77 ± 0.14	8.51 ± 0.12	1-2 1-3 p < 0' 001

ESTUDIO BIOQUIMICA GENERAL

COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES D. TRATAMIENTO



A - ARTERITICOS
 D - DIABETICOS
 E - ARTERIOSCLEROTICOS

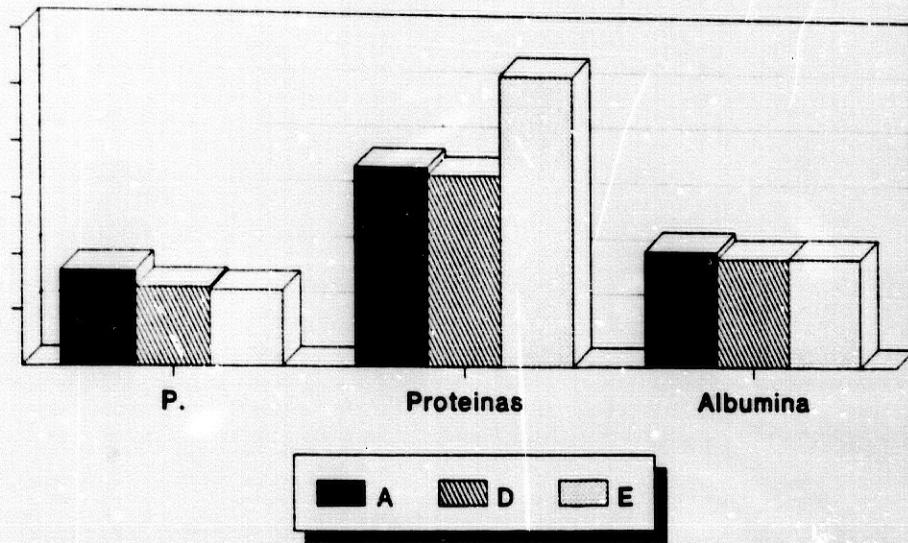
Grafico 11d

Tabla 11d

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
UREA	20.58 ± 1.38	17.84 ± 1.96	22.77 ± 1.88	N.S.
A-URICO	3.83 ± 0.25	4.17 ± 0.35	3.76 ± 0.22	N.S.
Ca	9.34 ± 0.11	8.53 ± 0.88	12.93 ± 4.35	$\frac{2-3}{1-3}$ p < 0.001

ESTUDIO BIOQUIMICA GENERAL

COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES A.TRATAMIENTO



A • ARTERITICOS
 D • DIABETICOS
 E • ARTERIOSCLEROTICOS

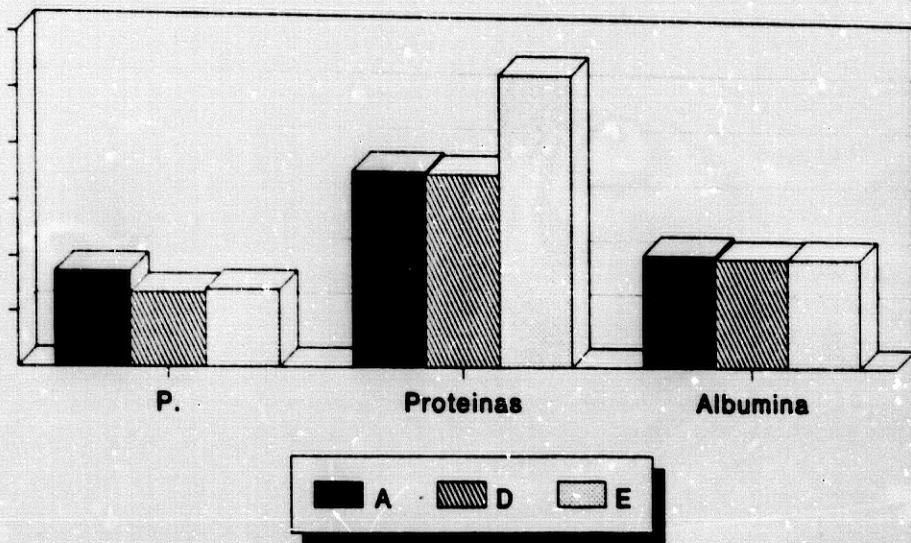
Grafico 12 a

Tabla 12 a

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
P.	3.46 ± 0.14	2.86 ± 0.12	2.75 ± 0.14	1-2 1-3 < 0'05
PROTEINAS	7.22 ± 0.88	6.93 ± 0.87	18.52 ± 3.55	1-2 < 0'05
ALBUMINA	4.25 ± 0.86	3.99 ± 0.82	4.82 ± 0.82	N.S.

ESTUDIO BIOQUIMICA GENERAL

COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES D. TRATAMIENTO



A - ARTERITICOS
 D - DIABETICOS
 E - ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 12d

Tabla 12d

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
P.	3.57 ± 0.13	2.68 ± 0.89	2.81 ± 0.15	1-2 1-3 p < 0'001
PROTEINAS	7.14 ± 0.18	7.04 ± 0.85	10.64 ± 3.68	N.S.
ALBUMINA	4.17 ± 0.84	4.83 ± 0.82	4.85 ± 0.82	1-2p < 0'05

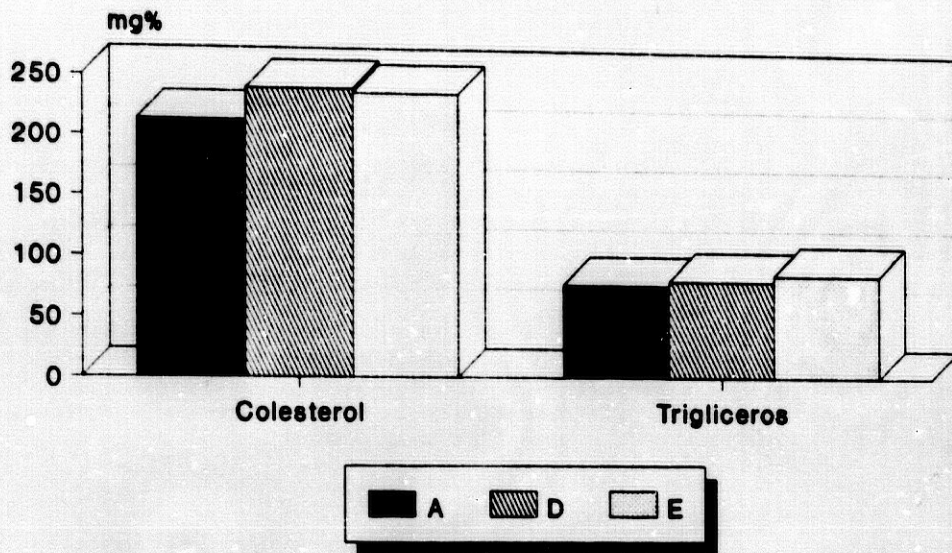
Respecto a la comparación de la serie grasa:

El estudio analítico demuestra antes del tratamiento con PGE_1 , tabla 13a, gráfico 13a que no hay diferencias entre grupos ni el colesterol ni en triglicéridos.

En cuanto al estudio realizado tras tratamiento, tabla 13d, gráfico 13d se observan diferencias entre el grupo 1º y el 2º y 3º en las concentraciones de colesterol con $p < 0'001$ así como también hay diferencias en los triglicéridos entre los grupos de Arteríticos y Arterioscleróticos con una $p < 0'01$.

ESTUDIO SERIE GRASA

COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES A TRATAMIENTO



A - ARTERITICOS
D - DIABETICOS
E - ARTERIOSCLEROTICOS

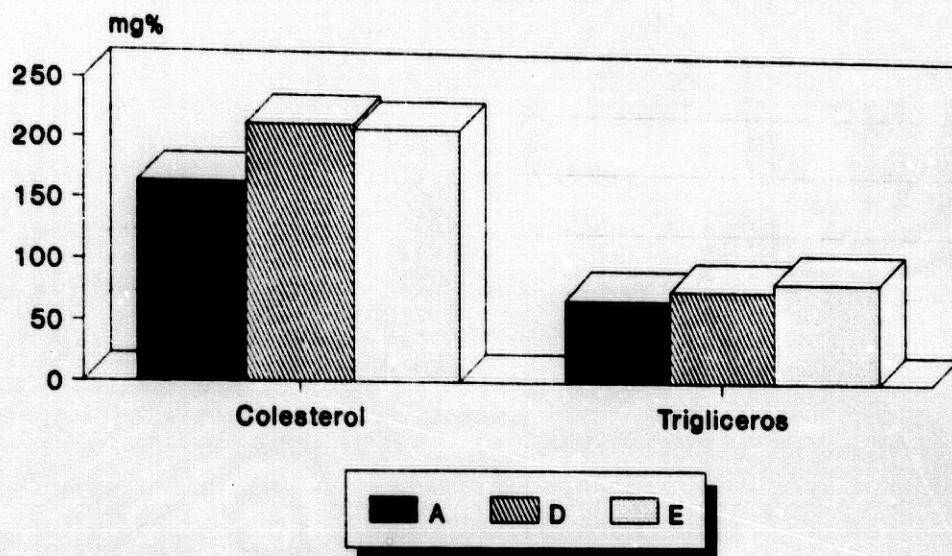
Grafico 13a

Tabla 13a

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
COLESTEROL	213.54 ± 6.40	239.61 ± 8.42	236.11 ± 9.87	N.S.
TRIGLICEROS	77.36 ± 3.81	81.15 ± 2.28	86.22 ± 3.76	N.S.

ESTUDIO SERIE GRASA

COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES D. TRATAMIENTO



A - ARTERITICOS
 D - DIABETICOS
 E - ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 13d

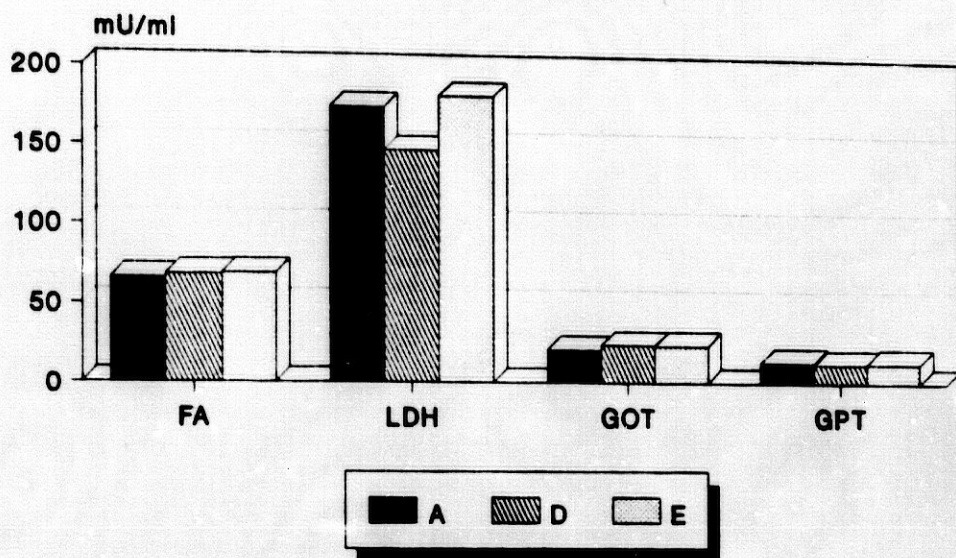
Tabla 13d

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
COLESTEROL	163.87 ± 6.39	213.87 ± 5.23	208.61 ± 9.43	1-2 1-3 p < 0' 001
TRIGLICEROS	68.87 ± 2.72	76.38 ± 2.24	83.83 ± 3.30	1-3 p < 0' 01

Respecto a las comparaciones del estudio enzimático realizado antes del tratamiento con PGE_1 , tabla 14a, gráfico 14a se observan diferencias solo en las concentraciones de LDH entre el grupo de Diabéticos y Arterioscleróticos con una $p < 0.05$.

Después del tratamiento con PGE_1 tabla 14d, gráfico 14d se observan diferencias en las concentraciones de LDH entre el grupo de Arteríticos y los otros dos restantes con una $p < 0.05$ así como también hay diferencia en la concentración de GOT entre el grupo de Arteríticos y Arterioscleróticos con una $p < 0.05$.

ESTUDIO ENZIMATICO COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES A. TRATAMIENTO



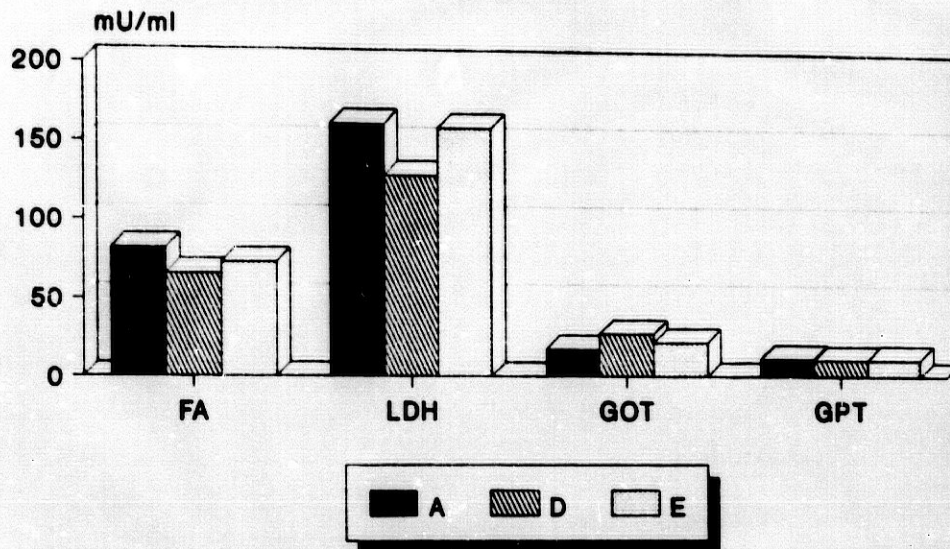
A - ARTERITICOS
D - DIABETICOS
E - ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 14a

Tabla 14a

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
FA	66.84 ± 2.98	68.46 ± 3.41	69.85 ± 1.98	N.S.
LDH	175.00 ± 7.88	147.69 ± 9.86	182.22 ± 8.95	2-3 P < 0.05
GOT	20.91 ± 1.49	23.92 ± 1.26	23.77 ± 1.72	N.S.
GPT	13.41 ± 0.47	12.80 ± 0.59	12.61 ± 0.49	N.S.

ESTUDIO ENZIMATICO COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES D. TRATAMIENTO



A • ARTERITICOS
D • DIABETICOS
E • ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 14d

Tabla 14d

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
FA	82.00 ± 8.28	65.92 ± 2.15	72.83 ± 1.98	N.S.
LDH	161.45 ± 5.36	128.46 ± 7.58	158.88 ± 6.94	1-2 1-3p<0'05
GOT	17.78 ± 0.96	27.53 ± 1.26	21.94 ± 1.17	1-3p<0'05
GPT	11.58 ± 0.34	18.76 ± 0.28	18.88 ± 0.35	N.S.

Respecto a la comparación de la glucemia y hormonas del metabolismo de HdeC:

El estudio analítico antes del tratamiento con PGE_1 , tabla 15a, gráfico 15a demuestra:

Glucemia.- Diferencias entre todos los grupos con una $p < 0'001$

Insulinemia.- El grupo 2º es diferente al 1º y 3º con una $p < 0'001$

Glucagonemia.- El grupo 2º es diferente al 1º y 3º con una $p < 0'001$

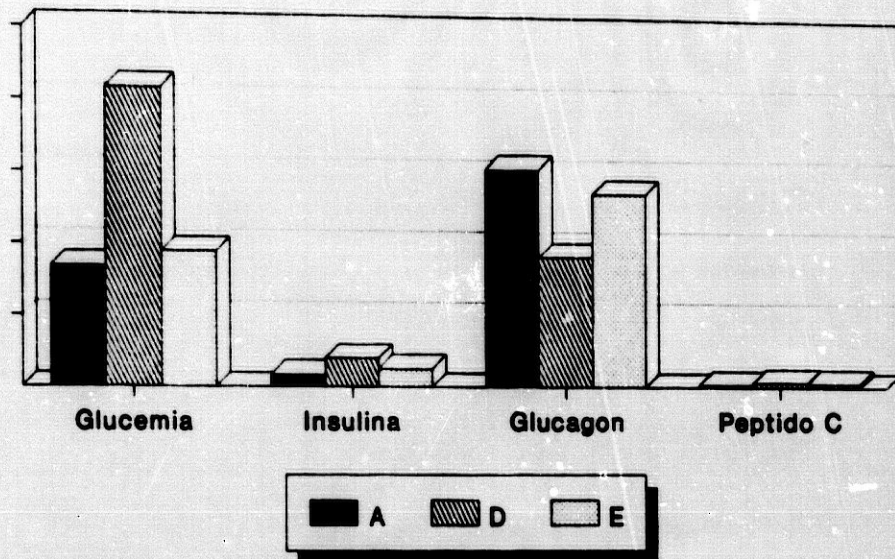
Péptido C.- El grupo 2º es diferente del grupo 1º con una $p < 0'001$

Después del tratamiento con PGE_1 tabla 15d, gráfico 15 d observamos:

Glucemia.- El grupo 2º es diferente al 1º y 3º con una $p < 0'001$

El mismo comportamiento se observa en las concentraciones de Insulina Glucagon así como de Péptido C.

GLUCEMIA Y HORMONAS DEL METABOL. H.de C.
 COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS
 TRES GRUPOS DE PACIENTES A.TRATAMIENTO



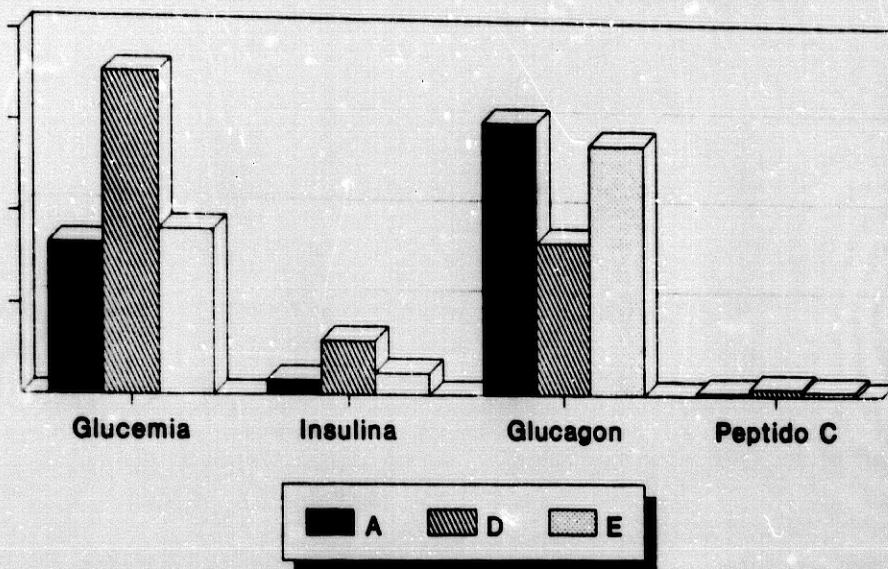
A - ARTERITICOS
 D - DIABETICOS
 E - ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 15a

Tabla 15a

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
GLUCEMIA	84.37 ± 1.45	288.53 ± 18.38	94.61 ± 3.44	1-2 1-3p<0'001 2-3
INSULINA	8.81 ± 0.75	28.38 ± 2.38	12.99 ± 2.43	1-2 2-3p<0'001
GLUCAGON	153.83 ± 6.12	92.88 ± 3.67	136.55 ± 7.27	1-2 2-3p<0'001
PEPTIDO C	1.93 ± 0.15	3.23 ± 0.36	2.62 ± 2.93	1-2p<0'001

GLUCEMIA Y HORMONAS DEL METABOL.H.de C.
 COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS
 TRES GRUPOS DE PACIENTES D.TRATAMIENTO



A - ARTERITICOS
 D - DIABETICOS
 E - ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 15d

Tabla 15d

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Sign.
GLUCEMIA	82.87 ± 1.68	177.38 ± 11.81	98.72 ± 3.35	1-2 2-3p<0'001
INSULINA	8.14 ± 0.59	29.92 ± 2.28	12.89 ± 1.88	1-2 2-3p<0'001
GLUCAGON	151.33 ± 5.87	84.61 ± 3.85	139.16 ± 7.64	1-2 2-3p<0'001
PEPTIDO C	1.84 ± 0.15	4.15 ± 0.34	2.53 ± 0.24	1-2 2-3p<0'001

Respecto a las comparaciones entre grupos de otras hormonas realizado:

El estudio analítico demuestra antes del tratamiento con PGE_1 , tabla 16a, gráfico 16a diferencias entre el grupo 1º y 3º en la concentración de T_3 con una $p < 0'05$ así como son diferentes las concentraciones de TSH entre el grupo 1º y el 2º y 3º con una $p < 0'001$.

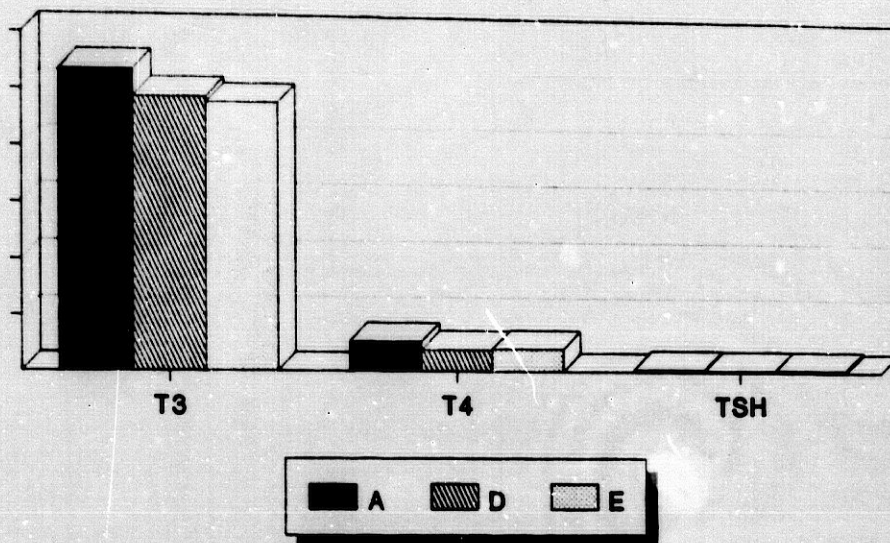
En el comportamiento de estos parámetros tras el tratamiento con PGE_1 , tabla 16d, gráfico 16d se observan las mismas diferencias.

T_3 : diferente en el grupo 1º y 3º con una $p < 0'01$

TSH: En el grupo 1º es diferente al 2º y 3º con una $p < 0'001$.

OTRAS HORMONAS

COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES A. TRATAMIENTO



A • ARTERITICOS
D • DIABETICOS
E • ARTERIOSCLEROTICOS

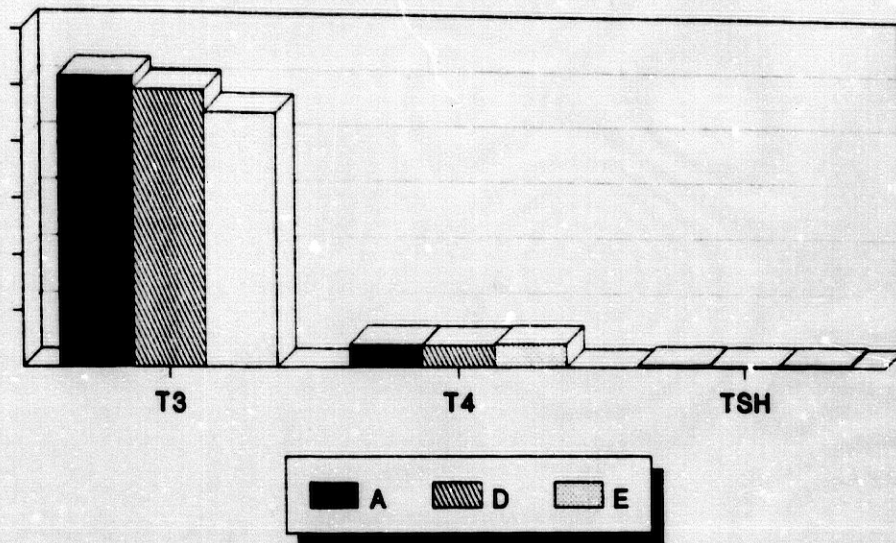
Grafico 16a

Tabla 16a

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Signif.
T ₃	187.33 ± 2.96	97.69 ± 3.89	95.67 ± 3.14	1-3p<0'05
T ₄	10.83 ± 2.68	7.89 ± 0.26	8.18 ± 0.26	N.S.
TSH	0.95 ± 0.85	0.63 ± 0.84	0.68 ± 0.83	1-2 1-3p<0'001

OTRAS HORMONAS

COMPARACION DE LOS PARAMETROS EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES D. TRATAMIENTO



A • ARTERITICOS
 D • DIABETICOS
 E • ARTERIOSCLEROTICOS

Grafico 16d

Tabla 16d

	1 ARTERITICOS	2 DIABETICOS	3 ARTERIOSCLEROTICOS	Signif.
T ₃	183.70 ± 2.22	99.07 ± 3.13	91.11 ± 2.81	1-3 p<0'01
T ₄	0.36 ± 1.18	0.18 ± 0.23	0.48 ± 0.20	N.S.
TSH	0.94 ± 0.04	0.65 ± 0.04	0.72 ± 0.04	1-2 1-3p<0'01

DISCUSSION

I.- DISCUSION DEL METODO

Para la confección de este trabajo se han seleccionado una serie de 55 pacientes que presentaban patología vascular arterial periférica de los miembros inferiores arteriosclerótica, diabética o arterítica.

En la patología vascular, existen arteriopatías periféricas que debido a su localización distal y a su multifocalidad, a pesar de los progresos de la cirugía arterial estos pacientes no son susceptibles de cirugía arterial reparadora y son candidatos a amputaciones de sus miembros inferiores. Hasta que llega el dolor en reposo, que a veces obliga al mismo paciente a pedir que se les ampute, estos pacientes no tienen más posibilidades terapéuticas que la medicación vasodilatadora aunque el cirujano vascular ha observado con cierto excepticismo las drogas dotadas de supuesta actividad en el tratamiento de las arteriopatías periféricas.

Con la llegada de las prostaglandinas a la farmacología actual como potente vasodilatador y antiagregante plaquetario, se ha abierto un futuro esperanzador para el tratamiento de estos pacientes.

Frecuentemente, la aparición de una sustancia va seguida de un gran número de publicaciones que remarcan con entusiasmo el beneficio que se deriva de su aplicación clínica. De este proceso no han quedado excluidas las prostaglandinas.

Las primeras comunicaciones en cuanto a la aplicación clí-

nica de las prostaglandinas se deben a Carlson y Eriksson, 1.973.

Se sucedieron posteriormente varios estudios que han demostrado el efecto beneficioso de las prostaglandinas tanto administradas por vía intravenosa como por vía intraarterial (COFFMAN, 1979, - SZCZEKLIK, 1.979, etc.).

En oposición surgieron otras publicaciones que concluían - en que no existían diferencias significativas entre la administración de prostaglandinas y un placebo. (MEEHAN, S.E., 1.982). Ante esta disparidad de resultados se decidió emprender este estudio para el cual se siguieron estos criterios de selección.

Criterios de selección.

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad menor de 80 años.
- Afectos de arteriopatía obstructiva crónica distal de - miembros inferiores.
- Lesiones que arteriográficamente demostraban la imposibilidad de hacer cirugía arterial reparadora.
- Diabéticos y no diabéticos.

Con respecto a la **edad**, el amplio margen que existe, tiene su razón en que en el grupo de los tromboangiéticos estos pacientes - suelen presentar sintomatología en edades jóvenes (MARTOFELL, F. 1967).

Mientras que los afectos de Angiopatía diabética aunque -- pueden presentar sintomatología en edades jóvenes, sobre todo aquellos diabéticos descompensados o los que descuidan el tratamiento, la mayoría suelen presentar complicaciones vasculares en edades más avanzadas. (MARVIN, E., LAWRENCE, W., 1.977).

En el grupo de los arterioscleróticos es donde se presentó el número de pacientes con mayor edad y ésto era debido a que estos - pacientes generalmente la sintomatología que manifiestan es consecuencia de una patología obstructiva alta a niveles aórtico, ilíaco o femoral y eran candidatos de cirugía. La patología distal aislada se - vió muy raramente y casi siempre asociada a patología de localización alta que indicaban una intervención quirúrgica reparadora.

La patología distal en este grupo era de pacientes de mucha edad en los que había fracasado la cirugía anteriormente hecha ó existía una amplia multifocalidad de sus lesiones cuando no un árbol arterial con lesiones generalizadas. (MARTORELL, F., 1.967)

La razón de considerar los factores de riesgo es debida a que se había comunicado que parecía haber una relación inversa entre la sensibilidad plaquetaria a la PGE, y la diabetes (FITSCHA, P. 1985) También se encontró que la elevación del azúcar en sangre disminuía - la formación de prostaglandinas. (ARISAKA, M. 1.986). Mientras que habían comunicaciones que no encontraron relación entre los diferentes factores de riesgos. Tabaquismo, diabetes e hipertensión y la sensibi

lidad plaquetaria, flexibilidad del hematíe y formación de prostaglan-
dinas. (AMBRUS, J.L. 1.984).

Dentro de los parámetros clínicos se valoró sobre todos el
dolor que es el síntoma principal por el que el paciente consulta.

Para el dolor se establecieron los criterios de la clasifi-
cación de Fontaine (FONTAINE 1.951), estando nuestros enfermos encua-
drados en los grados II b, III y IV. En cuanto al grado II b ya se ha
bía comunicado el efecto beneficioso de las prostaglandinas, no sólo
administradas por vía intra-arterial (RUDOFSKU, G. y ZANKE, B.W., -
1.987) como por vía intravenosa (HIRAI, M. 1.985).

También se comunicó el efecto beneficioso en el grado III
donde ya existe dolor en reposo tanto por vía intra-arterial (BRUCH,
H.P. 1.987) como por vía intra-venosa (DIEHM, C. 1.987).

y en cuanto al grado IV donde ya existe lesión isquémica -
en el pié, se valoró el tipo de lesión en cuanto a su extensión y pro-
fundidad así como su infección según lo protocolizado por Sakaguchi -
(SAKAGUCHI, S. 1.984) para las úlceras isquémicas arterioscleróticas
así como las diabéticas (DATA, J.L. 1.980).

También se valoraron los niveles teóricos de amputación -
con el fin de ver si después del tratamiento era posible una economía
en cuanto a la amputación teórica al ingreso del paciente como se con

siguió por lo comunicado por Bruch (BRUCH, H.P. 1.987).

Se investigaron los pulsos de todas las arterias palpables: carótidas en cuello, axilar, humeral, radial y cubital en miembros superiores; femoral, poplitea, tibial posterior y pedia en miembros inferiores de forma rutinaria en la exploración clínica, pero solo se protocolizaron la exploración de la pulsatilidad de los miembros inferiores siguiendo el protocolo de Carlson y Erikson (CARLSON, L.A. y ERIKSSON, I. 1.973).

Se completó el estudio de la pulsatilidad con exploración oscilométrica que permite poner de manifiesto el latido arterial en los puntos en los que no es accesible a la palpación por hallarse interpuesta grandes masas musculares, grasa, edemas.

Gráficamente con la oscilometría se puede medir en cierto modo la amplitud del pulso y con ello se hace un estudio más objetivo de la pulsatilidad. (VIDAL-BARRAQUER, 1.973).

Se estudiaron los pulsos de ambos miembros inferiores a nivel Femoral, Popliteo, Tibial posterior y Pedio.

Se hizo exploración iscolométrica a nivel de 1/3 medio del muslo, 1/3 superior pierna y 1/3 inferior pierna en ambos miembros inferiores.

Animados por los resultados obtenidos por Shethi y Clifford que comunicaron tras el tratamiento con prostaglandinas de que los estudios de las velocidades del flujo sanguíneo habían mejorado (CLIFFORD, P.C., 1.983 y SETHI, G.K. 1.984) nosotros incluimos en el protocolo de exploraciones estudio Doppler antes y después del tratamiento con prostaglandinas, con el fin de medir y posteriormente comparar la velocidad del flujo arterial a niveles femoral, poplitea distal y tibial posterior y media como parámetros objetivos.

También se estudiaron los índices tobillo - brazo que relaciona la velocidad del flujo arterial en miembros superiores e inferiores.

Sin embargo siendo el Doppler uno de los procedimientos de objetivar las variaciones de la velocidad sanguínea hay autores que por no considerar significativas las variaciones de la velocidad sanguínea tras tratamiento con prostaglandinas no lo incluyen en sus protocolos. (CREWIZIG, A., UAMAMOTO, M., 1.986).

Desde los trabajos de Dos Santos para la exploración radiológica del aparato circulatorio, (DOS SANTOS, 1.929), en general podemos decir que la arteriografía es la principal exploración a la que se recurre para poner de manifiesto lesiones en el aparato circulatorio.

La arteriografía es el registro de la imagen radiográfica

del árbol arterial.

La técnica empleada es la de Seldinger que se efectúa por punción directa del vaso de la región que queremos explorar y tras - cateterismo se hace progresar la sonda al sitio escogido y en dicho sitio se inyecta el contraste (SELDINGER, 1.953).

En la arteriografía de la extremidad inferior, el estudio del árbol arterial se efectúa por punción percutánea de la femoral - común en la base del triángulo de Scarpa en sentido anterógrado y a través de la aguja colocada ya en la luz de la arteria, se introduce un mandril que una vez retirada la aguja sirve de guía al catéter. Me diante radioscopia se observa su progresión hasta el punto deseado.

Cuando no es posible la punción en la arteria afecta, la - punción se hace en la femoral contralateral vía retrógrada con el fin de ascender por la ilíaca contralateral, llegar a la aorta y tras cur var el catéter se desciende por la ilíaca de la pierna que se quiere estudiar.

II.- DISCUSION DE LOS RESULTADOS CLINICOS

Con la valoración de todos los anteriores parámetros clínicos pusimos en marcha nuestro método de tratamiento con Prostaglandinas E₁ mediante infusión intra-arterial por bomba según técnica de SETHI modificada para el presente estudio.

Respecto a los resultados obtenidos en los distintos grupos tenemos que apuntar:

1.- Grupo Arteríticos.

El rasgo evolutivo más constante durante las setenta y dos horas de perfusión fue la desaparición del dolor.

Esto se hizo más evidente y con mayor prontitud en los pacientes tromboangéuticos que presentaban dolor nocturno. Del grupo de los tromboangéuticos (veinticuatro pacientes), veintiuno de ellos padecían dolor en reposo y sólo tres padecían claudicación invalidante de menos de 100 metros.

En todos estos pacientes el dolor que generalmente lo referían a dedos del pié o al antepié desapareció después del tratamiento.

En cuanto a la evolución de los trastornos tróficos, éstos evolucionaron hacia la curación cuando se trataban de úlceras

o grietas interdigitales y en el plazo de 2-4 meses éstas habían cicatrizado.

En un paciente hubo de amputársele un dedo por infección avanzada con peligro de gangrena antes de iniciar el tratamiento, y tras tratamiento con las prostaglandinas E_1 la cicatrización de la herida de amputación fué óptima.

Los tres pacientes con claudicación de menos de 100 metros, después del tratamiento, la claudicación pasó a más de 500 metros.

Solo un paciente tras tratamiento ha mantenido una claudicación plantar menor de 100 metros y éste era el paciente más afectado en cuanto a extensión de su lesión trófica, ya que presentaba úlcera dorsal que afectaba a tres dedos del pie.

El resto de los pacientes tras tratamiento presentaban claudicación de más de 100 metros y doce de ellos una claudicación mayor de 500 metros.

La temperatura de los miembros aumentó llamativamente al segundo día del tratamiento, en principio la zona que inicialmente aumentó de temperatura fue en la que se localizaba el extremo del catéter y paulatinamente el aumento de temperatura se extendía distalmente hacia los dedos del pie.

Al tercer día de tratamiento en muchos de estos pacientes el aumento de temperatura se acompañaba de edematización del -- miembro inferior desde la zona donde estaba el extremo del catéter -- hasta los dedos del pie.

No era infrecuente que algunos pacientes aquejaran moles tias por el calor e hinchazón producidas en el miembro afecto en el tercer día de tratamiento sin que esto obligara a suspender el tratamiento.

Los niveles teóricos de amputación en los venticuatro pacientes del grupo de los tromboangéuticos eran:

- Una posible amputación transmetatarsiana por afectación de los dedos 1º, 2º y 3º y úlcera dorsal en antepié a ese nivel.

- Tres posibles amputaciones de dedos en diferentes pacientes.

Tras tratamiento no hubo necesidad de practicar ninguna amputación.

La exploración de los pulsos y la oscilometría realizada tras tratamiento no se modificó en ninguno de los pacientes, ya que en los troncos arteriales obstruidos las prostaglandinas no actúan, éstas sólo producen dilatación de colaterales como luego se verá en

la exploración radiográfica.

Tampoco obtuvimos diferencias significativas en la exploración Doppler después del tratamiento con prostaglandinas en los pacientes sin pulsos distales y la razón es que el Doppler mide el flujo y presiones de los grandes vasos y éstos en la mayoría de los pacientes tromboangéuticos estaban obstruidos o eran inexistentes a nivel distal (pedio y tibial posterior).

Sin embargo en los pacientes (4) que tenían algún pulso distal pedio o tibial posterior sí se obtuvieron aumento de las presiones a nivel del tobillo así como de los índices tobillo-brazo con respecto al control Doppler antes del tratamiento con PGE_1 .

La exploración arteriográfica de estos pacientes tras tratamiento con PGE_1 si objetivaron imágenes de gran valor con respecto al estudio angiográfico efectuado antes del tratamiento.

En todos los pacientes se apreció:

- Aumento del calibre del vaso, donde se encontraba el catéter por debajo de la punta del catéter, así como de las colaterales.

- Aumento de la arborización de las colaterales.

- Nuevas imágenes de pequeñas colaterales que no se habían hecho evidentes en la angiografía previa al tratamiento (Neoformación de red colateral).

- Mayor progreso distal de la red de colaterales.

- Mayor nitidez de imagen.

- Menor resistencia al paso del contraste.

2.- Grupo Angiopatía Diabética.

También en este grupo de trece enfermos se consiguió me jo ria del dolor y desaparición de éste según la cantidad y calidad - de las alteraciones del árbol arterial.

De los trece pacientes que integraban este grupo sólo - seis tenían un pulso distal pedio o tibial posterior, en estos pa - cientes se consiguió igual que en los tromboangéuticos desaparición del dolor.

Dos de estos pacientes sólo tenían claudicación de menos de 100 metros y ésta pasó a ser superior de 500 metros. Los cuatro - restantes tenían dolor en reposo sobre todo nocturno tipo punzante - que les impedían conciliar el sueño, en estos pacientes se consiguió

tras tratamiento la desaparición completa del dolor en reposo quedando con una claudicación mayor de 100 metros. Cinco pacientes de este grupo tenían pulso popliteo pero los troncos arteriales distales estaban muy alterados y no presentaban pulsos distales pedios ni tibiales posteriores. De estos cinco pacientes tres a su ingreso presentaban flemón abscesificado, dos en región plantar y uno en el borde interno del pie que tuvo que ser drenado con curetaje de desbridamiento antes de iniciar el tratamiento con PGE_1 .

De estos cinco pacientes teóricamente tres de ellos eran candidatos de amputación infracondilea o supracondilea, sin embargo no se les practicó amputación a ninguno de ellos y las heridas operatorias de drenaje antes del tratamiento evolucionaron favorablemente hacia la cicatrización.

Otros dos pacientes de este grupo solo tenían pulso femoral a nivel inguinal y ausentes los pulsos popliteos, pedios y tibiales posteriores, estos pacientes por la gran alteración del árbol arterial de su miembro inferior así como por las lesiones tróficas que presentaban en el pié eran candidatos a una amputación mayor tipo supracondilea con posibilidades de mala evolución de los muñones de amputación.

En estos pacientes no fue posible la vía anterógrada para la colocación del catéter en arteria femoral ya que ésta estaba obstruída y tuvo que emplearse la vía retrógrada de la pierna contra

lateral con el fin de hacer ascender el catéter por la femoral común contralateral, iliaca contralateral, aorta y hacerlo descender por iliaca del miembro afecto hasta dejar la punta del catéter a la salida de la femoral profunda, que era el único eje vascular que vascularizaba el miembro afecto.

Esta maniobra se consiguió en un paciente pero al otro paciente fué imposible dejarle el catéter en la femoral común (único eje vascular de su miembro afecto) debido a la gran alteración de la iliaca homolateral que impedía la colocación de la punta del catéter en la salida de la femoral profunda homolateral y sólo se pudo dejar colocada la punta del catéter a nivel de la bifurcación de la iliaca homolateral con la hipogástrica. En el paciente en el que se logró dejar el catéter en femoral profunda se consiguió un aumento de la vascularización colateral de la femoral profunda y ésto fué suficiente para que el paciente, tras amputación transmetatarsiana pudiera salvar el resto de la pierna. El dolor en reposo desapareció pero quedó sin embargo con claudicación de menos de 100 metros.

En el paciente donde se dejó el catéter en iliaca, también se apreció en el control angiográfico un mayor desarrollo de la red vascular colateral, pero a nivel femoral profunda no se apreció mayor aumento de su red colateral.

En este paciente el dolor distal en reposo no desapareció, sus lesiones tróficas distales, y su gran alteración del árbol

arterial del miembro afecto determinaban una amputación mayor supracondilea, cuya evolución postoperatoria en cuanto al proceso de cicatrización de la herida operatoria fué satisfactorio.

Las exploraciones clínicas tras tratamiento de estos pacientes no se modificó en cuanto a pulsos y oscilometría.

Sí se evidenció un aumento de temperatura con respecto al miembro sano.

La exploración Doppler no fué significativa para los pacientes que no tenían pulsos distales pero sí aumentó sus índices distales los pacientes (6) que tenían conservados algún pulso distal pedio o tibial posterior.

3.- Grupo Arterioscleróticos.

El grupo de los arterioscleróticos lo comprendían diecinueve enfermos, en todos ellos había dolor en reposo, no existiendo en ninguno pulsos distales, con oscilometría nula en tercio inferior de la pierna afecta. Cinco pacientes tenían pulso femoral y poplíteo, doce sólo tenían pulso femoral y dos pacientes no tenían pulso femoral.

Tras tratamiento con PGE₁, dos pacientes que tenían pul-

so femoral y poplíteo (5) debido a que se les pudo colocar el catéter de perfusión por vía anterógrada y dejar la punta de dicho catéter a nivel poplíteo; su mejoría fué espectacular, el dolor en reposo desapareció, aumentó la temperatura de la pierna y pié, las lesiones tróficas que padecían dos de estos pacientes en primer dedo del pié evolucionaron hacia la curación.

Tres de ellos quedaron con claudicación mayor de 100 metros y dos de ellos con claudicación de unos 100 metros.

De los doce pacientes que sólo tenían pulsos femorales - el éxito del tratamiento dependió del mejor o peor estado en que se encontraba la arteria femoral profunda, único eje vascular que tenía la pierna afecta.

En todos ellos la vía de abordaje para implantar el catéter fué la vía retrógrada por femoral contralateral, descenso por - iliaca homolateral y colocación de la punta del catéter en femoral - común.

Esto se consiguió en nueve pacientes, y en tres pacientes sólo se pudo dejar la punta del catéter en la iliaca común o externa ya que las lesiones asociadas a ese nivel impedían el progresar del extremo del catéter.

Dependiendo del estado patológico en el que se encontra-

ba la arteria femoral común así respondía la clínica del miembro -
afecto.

De los nueve pacientes en los que se logró dejar el ex-
tremo del catéter en femoral profunda, siete de éstos tenían muy -
buena femoral profunda y buenas colaterales, por lo que tras el tra-
tamiento al aumentar la arborización de colateralidad, mejoró mucho
el miembro afecto.

El nivel de amputación teórica de estos pacientes eran -
amputaciones mayores y sin embargo se consiguió hacer amputación de
dedos en cuatro pacientes y amputación transmetatarsiana en cinco pa-
cientes, quedando sin dolor en reposo y tres de ellos con claudica-
ción mayor de 100 metros y dos con claudicación inferior a 100 me-
tros, pero sin dolor en reposo.

A los pacientes (3) a los que no se les pudo progresar -
el catéter más abajo de la iliaca, dos sufrieron amputación infracon-
dilea y uno amputación supracondilea, con buena evolución en la cica-
trización de sus heridas operatorias.

Con respecto a las exploraciones clínicas tras tratamien-
to con PGE₁, los pacientes que conservaron sus miembros no modifica-
ron ni el índice oscilométrico ni la exploración Doppler con respec-
to a la hecha anteriormente al inicio del tratamiento.

También dentro de este grupo de arterioscleróticos había dos pacientes en los que no existían pulsos a ningún nivel del miembro afecto, estos pacientes con multifocalidad patológica en su árbol arterial ya habían sido intervenidos quirúrgicamente y el intento de la cirugía reparadora había fracasado.

En estos pacientes el eje ilio-femoral estaba muy afectado y la femoral profunda presentaba un tímido relleno al contraste - en la angiografía por una escasa red colateral.

A estos pacientes sólo se les pudo insinuar la punta del catéter de perfusión en el inicio de la ilíaca homolateral tras haber entrado por femoral contralateral.

El resultado fué amputación supracondilea, pero cabe destacar que la evolución post-operatoria en cuanto al curso de la cicatrización de la herida operatoria fué satisfactoria.

III DISCUSION DE LOS RESULTADOS ANALITICOS

En nuestro trabajo hemos realizado estudio analítico a todos los pacientes que iban a ser sometidos a infusión de PGE_1 . Dicho estudio comprendía los siguientes parámetros:

1º.- Estudio hematológico	Hematíes Hemoglobina Hematocrito Leucocitos
2º.- Estudio de la coagulación	Plaquetas T.Coagulación T.Sangría A.Protrombina
3º.- Estudio bioquímico general	Urea A.Urico Calcio Fósforo Proteínas Albúmina
4º.- Estudio erzimático	Fosfatasa Alcalina L.D.H. G.O.T. G.P.T.

5°.- Estudio serie grasa	Colesterol Triglicéridos
6°.- Glucosa y hormonas relacionadas con su metabolismo	Glucosa Insulina Glucagon Péptido C.
7°.- Otras hormonas	T ₃ T ₄ T.S.H.

El presente estudio analítico se realiza antes y después del tratamiento con PGE₁ con la doble finalidad de:

- a).- Comprobar si existe alguna alteración preinfusión de PGE₁ que impida al paciente ser sometido al presente tratamiento.
- b).- Después de la infusión su finalidad es comprobar si se han alterado dichos parámetros y observar si se relaciona la alteración con el estado clínico del paciente.

En general podemos afirmar que los parámetros determinados en nuestro trabajo han sufrido ligeras o nulas alteraciones; lo que corrobora los hallazgos encontrados en estudios similares por AMBRUS, S.L. y Cols (1983).

En cuanto al estudio hematológico realizado, hay que señalar, que en ningún caso se observaron cifras antes del tratamiento, fuera de la normalidad y por tanto ningún paciente fue desechado por este tipo de alteración.

Tras la infusión de PGE_1 se observa en los tres grupos de pacientes una ligera disminución de los parámetros, que en ningún caso llega a ser significativa.

La ligera disminución observada en las cifras de hematíes podría deberse al efecto de la PGE_1 que según AMERUS, S.L. y Cols (1984) además de producir una disminución de la agregación plaquetaria, actúan sobre la membrana celular del hematíe disminuyendo su flexibilidad, lo que condicionaría un aumento de la destrucción a su paso por los pequeños capilares.

La disminución del hematocrito y hemoglobina (aunque no significativa) es condicionante de la disminución de hematíes observada.

Del mismo modo podría explicarse la alteración en las cifras de células blancas de la sangre por alteración de la membrana, no obstante también se ha observado que las prostaglandinas en equilibrio regulan los efectos inflamatorios y que las PGE actuarían aumentando la respuesta inflamatoria, aumentando la extravasación capilar mientras que las PGF la disminuiría tanto en la aguda como en la crónica (CRUNKHORN, P. y Cols 1971) y en estos pacientes son muy frecuentes este tipo de inflamación donde la PGE_1 aumenta la extravasación de las células blancas.

En cuanto al estudio de coagulación realizado, se observa tan solo una ligera disminución en las cifras de pla-

quetas que podría deberse a las acciones ya comentadas de la PGE_1 , el aumento de extravasación y la alteración de la membrana de las plaquetas produciendo una disminución de la contractilidad plaquetaria que contribuye a disminuir la agregación plaquetaria sobre todo la PGE_1 , PGI_2 (WILSON-CROFT, P.S. y Cols 1985 y SINZINGER, H. y Cols 1984) esta alteración de la membrana plaquetaria aunque le permite una menor flexibilidad por el contrario aumenta su dureza y ha hecho que las PGE_1 sea utilizada como protectora de las trombosis en las operaciones que requieren circulación extracorpórea (WACHTOGEL y Cols 1985 y CHONG, B.H. 1986).

En cuanto al estudio bioquímico realizado observamos en general que existe poca alteración de los parámetros antes y después del tratamiento; esto mismo fué observado por (AMBRUS, S.C. y Cols 1983), tan solo se observa un aumento significativo en el calcio total del plasma en los pacientes con arterioesclerosis tras la infusión de PGE_1 .

Aunque los efectos de las prostaglandinas sobre el calcio son complejos (HORROBIN, D.F. 1977) parece ser que en humanos en vivo se observa un claro efecto sobre la reabsorción del hueso, aumenta claramente las cifras de calcio en sangre y produce una neta hipercalcemia; esto ha sido observado en dos estudios realizados por FRANKLIN, R.R. y Cols (1975) tanto después de la infusión de PGE_2 intravenosa como intra-arterial, sobre todo en un período corto de tiempo; posteriormente se ha observado una nueva disminución del calcio a cifras normales (SANTORO, M.G. y Cols 1977).

Su efecto por tanto es instantáneo, esto ha sido demostrado tras la inyección local de prostaglandinas en ratas produciendo una lesión en el hueso evidencia de su reabsorción (GOODSON, J.M. y Cols 1974) puede ser que este efecto no sea directo sino a que las prostaglandinas producen cambios en la síntesis o secreción de hormonas reguladoras del calcio, alterando la concentración de PTH y calcitonina (BROWN, E.M. y Cols 1979) siendo el resultado una hipo o hipercalcemia.

Los enzimas estudiados no sufren alteraciones significativas, tanto la I.A como la GOT, GPT y LDH, aunque sufren ligeros cambios están dentro de la normalidad.

El estudio de la serie grasa representado por la determinación de colesterol y triglicéridos, se parte en todos los casos de cifras dentro de la normalidad aunque se observa que hay una disminución significativa en el grupo de arteríticos en cuanto a la concentración de colesterol y de triglicéridos aunque ambos mantenidos dentro de cifras normales.

En cuanto al estudio de la glucemia y hormonas pancreáticas relacionadas con su metabolismo, se observa que el grupo de los pacientes diabéticos hay cifras basales de glucemia alteradas que disminuyen significativamente tras la infusión de PGE_1 así como se observa una mejora en la respuesta pancreática endocrina aunque no sea significativa.

El efecto de las prostaglandinas sobre la secreción de insulina es un tema candente en nuestros días y que

aun está por demostrar, ya que el efecto de las prostaglandinas sobre la secreción de insulina es compleja, pero de forma generalizada hoy día se acepta que la inhibición o estimulación de la secreción de insulina por efecto o acción de las prostaglandinas está relacionada con la cifra basal de glucosa preexistente tanto in vivo como in vitro (GIUGLIANO, D. y Cols 1978).

En humanos se ha observado que el efecto de las prostaglandinas depende:

- 1º.- Tipo de prostaglandina y concentración
- 2º.- Glucemia preexistente
- 3º.- De la vía de administración (intra-arterial, intravenosa, intraperitoneal) en perfusión de páncreas.

De todo esto se concluye que, quizás altas concentraciones de glucemia se requieren para que las prostaglandinas ejerzan su efecto sobre la secreción de insulina y otras hormonas pancreáticas.

De otra parte se demuestra que el uso clínico de las prostaglandinas en sujetos obesos parece tener un efecto, aunque ligero, en la secreción de insulina (SPELLACY, W.N. y Cols 1971) así como que hay evidencia clara que demuestra que las prostaglandinas juegan un gran papel en la intolerancia de la glucosa en diabetes del adulto o tipo II restableciendo la respuesta de la insulina a los cambios de glucemia en algunos pacientes (ROBERTSON, R.P. y Cols 1973) En la diabetes juvenil no se ha visto que la infusión con

prostaglandinas las alteraciones vasculares producidas por la disminución de insulina, aunque se sabe que el efecto es directo sobre las células del endotelio vascular se baraja la posibilidad de que pueda deberse a un efecto indirecto por acción a nivel de hormonas pancreáticas (ARISAKA, M. y Cols 1986).

El resto de las hormonas estudiadas T_3 , T_4 , TSH no sufren modificaciones significativas.

Con la finalidad de comprobar si la alteración patológica previa que producía la lesión vascular condicionaba la respuesta de los pacientes al tratamiento con PGE_1 , hemos comparado los parámetros analíticos obtenidos antes y después del tratamiento en los tres tipos de patología y observamos que con respecto al comportamiento analítico en los diferentes grupos de patología, podemos indicar que no existen diferencias significativas en general, ya que las diferencias entre los diferentes tipos de patología observadas antes del tratamiento, se mantienen después o sea, todos los pacientes independientes de su patología previa, se comportan analíticamente con similares resultados, que se corrobora en la clínica; tan solo el grupo de pacientes diabéticos pese a la circunstancia de ser los más deprimidos clínicamente antes del tratamiento con PGE_1 , se observa en ellos una neta mejoría no solo clínicamente establecida sino corroborada por una disminución de la glucemia y equilibrio hormonal así como por una disminución de los parámetros correspondientes al metabolismo lipídico.

CONCLUSIONES

1.-Que la PGE_1 tiene un potente efecto vasodilatador como se demuestra en nuestros resultados.

2.-Que el método de infusión intra-arterial utilizado por nosotros es válido para conseguir el efecto vasodilatador deseado.

3.-Que en los pacientes con lesiones distales y lesiones asociadas en el árbol arterial de los miembros, los resultados dependen de la mayor proximidad del extremo del cateter perfusor a la lesión distal.

4.-Que independientemente del tipo de patología previa los mejores resultados se han obtenido en los pacientes con lesiones arteriales distales de los miembros.

5.-Que la arteriografía es el mejor método de valoración del efecto vasodilatador de la PGE_1 .

6.-Que en ninguno de nuestros pacientes se han producido complicaciones que obligaran a suspender el tratamiento.

7.-Que en términos generales no se han observado cambios significativos en los parámetros analíticos estudiados antes y después del tratamiento con PGE_1 en ninguno de los tres grupos de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

ADAM'O y cols.

Comparación del efecto del a. linoleico y el a. cicosapentaenoico sobre la biosíntesis de las prostaglandinas y la función trombocítica en humanos.

Klin Wochenschr., 1.986; 274-80.

AKABA, N.

Intra-arterial infusion therapy of PGE₁ with insulin for diabetic gangrene.

Sur. Diag. Treat. (Japan), 1.981; 23: 122.

AMBRUS, J.L. y cols.

La flexibilidad del hematíe y la agregación plaquetaria en enfermos con enfermedad vascular obstructiva crónica y estudio de las medidas terapéuticas.

Angiology., 1.984; 418-26.

AMBRUS, J.L.; TAHERI, P. y cols.

Clinical experience with PGE₁ in the treatment of arteriosclerosis obliterans. A preliminary report.

J. Med., 1.983; 1-15.

ARISAKA, M. y cols.

Metabolismo de las prostaglandinas en riños con Diabetes Mellitus.

J. Pediatr. Gastroenterol Nutr., 1.986; 878-82.

ARMSTRONG, D.T.; GRINWICH, D.L.

Blokade of spontaneous and LH-induced ovulation in ritas by in
domethacin, an inhibitor of prostaglandin biosynthesis.

Prostaglandins., 1.972; 1: 21-26.

BELL, W.R.

Thrombolytic therapy: A comparison between urokinase and strep
tokinase.

Sem. Thromb. Haemost., 1.975, 2: 1.

BERGSTROM, S.; SAMUELSSON, B. eds.

Isolation structure and action of the prostaglandins. En: Pros
taglandins: Proceedings of the second Nobel Symposium.

Wiley., 1.966; 21-30.

BERGSTROM, S.; SJOVALL, J.

The isolation of Prostaglandin F from sheep prostage glands.

Acta Che. Scand., 1.960; 14: 1693-1700.

BERRY, C.N. y cols.

G-Keto-PGE₁, its formation by platelets from prostacyclin and
resistance to pulmonary degradation.

Pharmacology., 1.983; 324-30.

BESSIN, P.; GUILLARDIN, J.M. y THILLIER, J.

General pharmacology of femoxediol new cerebral vasodilatador.

BEST, L.C. y cols.

Mode the action of dipyridamode on human platelets.

Thrombos. Res., 1.978; 16: 367-379.

BLUME, J. y cols.

Clinical and haemothocological efficacy of i.a. PGE₁ infusions
in intermettent claudication.

Vasa (Suppl. 17), 1.987; 32-35.

BRUCH, H.P. y cols.

PGE₁ in arterial occlusive disease stage III and IV.

Vasa (Suppl. 17), 1.987; 26-31.

BURCH, J.W. y cols.

Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspi-
rin.

J. Clin. Invest., 1.978; 63: 532-535.

BURNS, G.B.; DODGE, J.A.

Theophylline inhibits platelet aggregation, prostaglandin and
thromboxane production by a mechanism which is independent of
CAMP.

Agents Actions, 1.984; 102-108.

BUSSE, R. y cols.

The role of prostaglandins in the endothelinm mediated vasodi-

latory response to hypoxia.

Pflugers Arch., 1.984; 77-83.

CARLSON, L.A.; ERIKSSON, I.

Femoral artery infusion of PGE₁ in severe peripheral vascular disease.

Lancet., 1.973; 1: 155-156.

CARLSON, L.A.; OLSSON, A.G.

Intravenous PGE₁ in severe peripheral vascular disease.

Lancet, 1.976; 2: 810.

CLIFFORD, P.C. y cols.

PGE₁ infusion for small vessel arterial ischaemia.

J. Cardiovasc. Surg. (Torino), 1.983; 503-508.

CLIFFORD, P.C. y cols.

Treatment of vasoospastic disease with PGE₁.

Br. Med. J., 1.980; 281: 1031-1034.

CLIFFORD, P.C.; MARTIN, M.F.R.

The Raynaud phenomenon. Its treatment with PGE₁.

Inter Angio., 1.984; 3 (suppl.): 25-27.

COFFMAN, J.D.

Vasodilatador drugs in peripheral vascular disease.

N. Engl. J. Med., 1.979; 300: 713-717.

COLLEN, D.

Tissue-Type plasminogen activator (E-PA) and single chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA): Potential for fibrin-specific thrombolytic therapy. En: Coller B.S. ed. Progress in hemostasis and thrombosis.

Vol. 8. Orlando, Grune and Stratton, 1.986; 1-19.

CORNISH, E.J. y cols.

Effect of indomethacin on responses of sheep isolated coronary artery to arachidonic acid.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1.983; 171-175.

CREUTZIG, A.

Effects of intra-arterial PGE_1 in patients with peripheral arterial occlusive disease.

Eur. J. Clin. Invest., 1986; 16: 480-485.

CREUTZIG, A. y cols.

Intermittent intra-arterial PGE_1 therapy of severe claudication.

Vasa (Suppl. 17), 1.987; 44-46.

CULP, B.R.; TITUS, B.G.; LANDS, W.E.M.

Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic

acid.

Prostaglandins Meds., 1.979; 3: 269-278.

CHAN, W.Y.

Prostaglandins and nonsteroidal antiinflammatory drugs in dysmenorrhea.

Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1.983; 23: 131-149.

CHONG, B.H.

Trombocitopenia Heparin-inducida: Estudio ulterior de los efectos de los anticuerpos heparin dependientes sobre las plaquetas.

Br. J. Haematol. Act., 1.986; 347-354.

DATA, J.L.

PGE₁: Treatment for diabetic ulcerations.

Fed. Proc., 1.980; 39: 747-2531.

DIEHM, C. y cols.

Clinical effects of intravenously administered PGE₁ in patients with restpain due to peripheral obliterative arterial disease.

Vasa (Suppl. 17), 1.987; 52-56.

DIMIANO, G. y cols.

Functionally thrombasthemic state in normal platelets follo-

wing the administration of ticlopidine.

J. Clin. Invest., 1.985; 75: 328-338.

DOS SANTOS y cols.

L'arteriographie des membres de l'aorte et de ses branches abdominales.

Buce. Mem. Soc. Nat. Chir., 1.929; 55:587.

DYERBERG, I.; BANG, H.D. y cols.

Eicosapentanoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis.

Lancet., 1.978; 2: 117-119.

EAKINS, K.E.

Prostaglandins ant the eye.

En: Karim, S.M.M., ed. Prostaglandins: Physiological, Pharmacological and Pathological aspect.

Baltimore: University Park Prees., 1.979; 63-92.

ENGINEER, D.M.; NIDERHAUSER, U. y cols.

Release of mediator of anaphylaxis: Inhibition of prostaglandin synthesis and the modification of relase of slow reacting substance of anaphylaxis an histamine.

Br. J. Pharmacol., 1.978; 62: 61-66.

FERREIRA, S.H.; MONCADA, S.; VANE, J.R.

Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen.

Nature., 1.971; 231: 237-239.

FITSCHA, P. y col.

Platelet sensitivity to antiaggregatory prostaglandins (PGE_1 , D_2 , I_2) in patients with peripheral vascular disease.

Am. J. Haematol., 1.985; 13-19.

FLOWER, R.J.

Steroid antiinflammatory drugs as inhibitors of phospholipase A_2 .

Advances in Prostaglandins and Tromboxane Research Raven Press.
1.978; 3: 105-112.

FLOWER, R.J.; BLACKWEL, G.J.

The importance of phospholipase A_2 in prostaglandin biosynthesis.

Biochem. Pharmacol., 1.976; 25: 285-291.

FONTAINE, R. y cols.

Sur le traitement des obliterations arterielles.

Lyon Chirurg., 1.951; 46-73.

FROLICH, J.C. y cols.

Efecto del metamizol en la síntesis de prostaglandinas en el hombre.

Agents. Actions. Suppl., 1986; 155-166.

FUNG, W.P. y cols.

Effect of prostaglandin 15 (R)-15 methyl-E₂ methyl ester on healing of gastric ulcer: Controlled endoscopic study.

Lancet., 1.974; 6: 6.

GAETANO, G.; CERLETTI, I.; BERTELE, V.

Pharmacology and antiplatelet drugs and clinical trials on thrombosis prevention: a difficult link.

Lancet., 1.982; 2: 947-977.

GIFFORD, R.W. and MOYER, J.H.

Vasodilatador drugs for peripheral vascular disturbances, en Drugs of choice., 1.975; 391.

GRAMSTROM, E.

On the metabolism of prostaglandin F₂ alfa in female subjects.

Eur. J. Biochem., 1.972; 27: 462-469.

GRANDISON, D.; SHEPARD, R.S. and HENRY, R.L.

Effects of pyridinolearbamate on the cardiovascular system of the anesthetized dog after bilateral cervical vagotomy.

Jap. Heart. J., 1.976; 17: 1-97.

GRAY, S.J. y cols.

The effects of PGE₂ y CL 115, 347 and antihypertensive PGE₂ analogue, on human blood platelet behaviour and vascular contractility.

Eur. J. Pharmacol., 1.985; 129-137.

GRESELE, P. y cols.

Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole.

Thrombosis and Haemostasis, 1.986; 55: 12-18.

GRUSS, J.D. y cols.

Considerative treatment of inoperable arterial recusions of the lower extremities with intra-arterial PGE₁.

Br. J. Surg., 1.982; 69 (Supl.): 11-13.

GRUSS, J.D. y Cols.

Use of prostaglandins in arterial occlusive disease.

International Angiology., 1984 (Supl.): 7-17.

HADHAZY, P. y cols.

Effects of indomethacin, PGE₂ y PGI₂ on the tone of human isolated femoral arteries.

Eur. J. Clin. Invest., 1.986; 248-251.

HALL, W.J. y cols.

The role of prostaglandins in cholinergic neurotransmission
in the guinea pig.

Eur. J. Pharmacol., 1.975; 34: 39-47.

HALLIDIE SMITH, K.A.

Arch. Dis. Child., 1.984; 1020-1026.

HAMBERG, H.; SVENSSON, I. y cols.

Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides
that cause platelet aggregation.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA.; 1.974; 71: 345-349.

HAMBERG, H.; SVENSSON, I. y cols.

Thromboxanes: A new group of biologically active compounds
derived from prostaglandin endoperoxides.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA.; 1.975; 72: 2994-2998.

HEAVY, D.J.; BARRON, S.E. y cols.

Aspirin causes short-lived inhibition of bradykinin-stimulated
prostacyclin production in male.

Nature., 1.985; 318: 186-188.

HEDQUIST, P.

Basic mechanisms of prostaglandins action on autonomic neuro-
transmission.

Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1.977; 17: 259-279.

HIGENBOTTAM, T.; WHEELDON, D. y cols.

Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol.

Lancet., 1.984; 1: 1046-1047.

HIRAI, M. y cols.

Hemodynamic effects of intravenous PGE₁ on patients with arterial occlusive disease of the leg.

Angiology., 1.985; 36: 407-413.

HIRSH and BRAIN.

Hemostasia y trombosis.

Ed. Toray. 1.981.

KAI, I.; OGAWA, K.; ITO, T.

Effects of peripheral vasodilation caused by verapamil, nifedipine, and nitroglycerin on plasma prostaglandins and thromboxane concentrations.

Jpn. Heart. J., 1.982; 941-949.

KASHANI, I.A. y cols.

Prostaglandin E₁ responsive ductus at 11 months of age.

Pediatr. Cardiol., 1.984; 19-21.

KILLION, D.D.; AMBRUS, J.L.

Treatment of complications of peripheral obstructive arterial disease with PGE₁.

Angiology, 1.987; 38: 507-513.

KIRTLAND, S.J.

Prostaglandin E₁: A review.

Prostaglandins leuket essent fatty acids. 1.988; 32: 165-174.

KWAN, H.C.; WALTER BOWIE, E.J. AND SAUN W.B. DERS CO.

Trombosis., 1.982.

LANT, A.

Diuretics Clinical Pharmacology and Therapeutic Use.

Drugs., 1.985; 29: 57-87.

LARCAN, A. and STOLZ, J.F.

Microcirculation et Hemorheologie.

Ed. Masson. Paris, 1.970.

LEED, J.B.

Las Prostaglandinas. En Williams, R.J. ed., 1.984; 1146-1164.

LEWIS, R. y cols.

Biological activities of 6-keto PGE₁.

Prostaglandins Leukot Med., 1.984; 303-24.

MARTIENEAU, A. y cols.

Defective synthesis of vasodilator prostaglandins in the spontaneously hypertensive rat.

Hypertension., 1.984; 161-165.

MARTORELL, F.

Angiología. Salvat eds., 1.972.

MEEHAN, S.E. y cols.

The usefulness of naftidrofuryl in severe peripheral ischaemia.

Angiology., 1.982; 33: 625-634.

MINUZ, P. y cols.

Reduced excretion of vasodilator prostaglandins in preeclampsia.

Agents Actions Suppl., 1.987; 175-181.

MONCADA, S.; BUNTING, S. y cols.

Imidazole: A selective inhibitor of thromboxane synthetase.

Prostaglandins., 1.976; 12: 715-737.

MONCADA, S.

Biological importance of prostacyclin.

Br. J. Pharmacol., 1.982; 76: 3-31.

MONCADA, S.

Prostaciclina en salud y enfermedad.

Ediciones de la Universidad Autónoma de Madrid, 1.983.

MONCADA, S. y cols.

An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to a nustable substance that inhibits platelet aggregation.

Nature., 1.976; 263: 663-665.

MONCADA, S.; FLOWER, S.J.; VANE, J.R.

Prostaglandins, prostacyclin and thromboxane A₂.

The Pharmacological Basis of Therapeutics., 6th ed., 1.985; 660-673.

MONCADA, S.; GRYGLEWSKY, R.J. y cols.

A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevents platelet aggregation.

Prostaglandins., 1.976; 12: 715-737.

MONCADA, S.; VANE, J.R.

Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin.

Pharmacol. Rev., 1.979; 30: 293-331.

MUNDO SALVADOR, A.

Fármacos vasodilatadores en "Perspectivas terapéuticas en su fundamento farmacológico". Esplugues, J. Vol. I. Ed. Fundación García Muñoz. Valencia, 1.979.

MUSTARD, J.F.

Prostaglandins in disease: Modification by acetylsalicylic acid. Raven Press., 1.982; 1-15.

O'BRIEN, J.R.

Ticlopidine, a promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications.

Haemostasis., 1.983; 13: 1-54.

OLIVARIN Y OLIVARIN, B.

Beeinflussung der Lappendurdblutung und nekrotische Rate nach Verschiebeschweu kplastick durch pentoxifyllind und Dextran.

Arzneimittell. Forch., 1.975; 25, 5, 745.

OWEN, N.E.; LE BRETON, G.C.

Ca²⁺ mobilization in blood platelets as visualized by chlorotetracycline fluorescence.

Am. J. Physiol., 1.981; 241: 613-619.

PADLETTI, R.; MADERNA, P.; TREMOLI, E.

Pathological significance of thromboxane-prostacyclin hypo-

thesis.

J. Cardiovasc. Pharmacol., 1.985; 7 (Suppl. 3): 179-185.

PARANTAINEN, J.; VAPAATALO, H.

Prostaglandins and migrane.

Tips., 1.983; 379-381.

PARDY, B.J. y cols.

Prostaglandin E₁ in severe Raynaud's phenomenon.

Surgery., 1.982; 953-965.

PARDY, B.J. y cols.

Preliminary experience with PGE₁ and I₂ in peripheral vascular disease.

Surgery., 1.980; 88: 826-832.

PEDERSEN, A.K.; FITZGERALD, G.A.

Dose-related kinetics of aspirin-presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase.

N. Engl. J. Med., 1.984; 311: 1206-1211.

PIPER, P.J.; VANE, J.R.

Release of additional factors in anaphylaxis and antagonism by antiinflammatory drugs.

Nature.; 1.969; 223: 29-35.

PIPER, P.J.; VANE, J.R.; WILLIE, J.H.

Inactivation of prostaglandins by de lungs.

Nature., 1.970; 225: 600-604.

POGGESI, L. y cols.

Pentoxifylline treatment in patients with occlusive peripheral arterial disease. Circulatory changes and effects on prostaglandin synthesis.

Angiology.; 1.985; 628-637.

RANKIN, J.H.G.

Role of prostaglandins in the maintenance of the placental circulation.

Adv. Prostaglandin Thromboxane Res., 1.978; 4: 261-262.

ROBERT, A.

Antisecretory property of prostaglandins.

Prostaglandin Symposium of Worcester Foundation for Experimental Biology. New-York. 1.968; 47-54.

ROBERT, A.; NEZAMIS, J.E. y cols.

Cytoprotection by prostaglandins in rats.

Gastroenterology., 1.979; 77: 433-443.

ROBERTSON. R.P.; CHEN, M.

A role for prostaglandin E in defective insulin secretion

and carbohydrate intolerance in diabetes Mellitus.

J. Clin. Invest., 1.978; 60: 747-752.

ROCHA, E.; SILVA, M.

Kinin hormones. Ch. C. Thomas, Springfield, III., 1.970.

ROSENKRANZ, B. y cols.

Efecto del ácido salicílico y acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria y la síntesis de Prostanoid en el hombre.

Br. J. Clin. Pharmacol., 1.986; 309-317.

ROTH, G.J. and MAJERUS, P.W.

The mechanism of the effect of aspirin of human platelets.

J. Clin. Invest., 1.975, 56: 624-632.

ROTH, G.J.; STANFORD, N.; MAJERUS, P.W.

Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1.975; 72: 3073-3076.

RUDOFSKY, G. y cols.

Intra-arterial perfusion with PGE₁ in patients with intermittent claudication.

Vasa (Suppl. 17), 1.987, 47-51.

SAKAGUCHI, S.

PGE₁ intra-arterial infusion therapy in patients with ischemie

ulcer of the extremities.

Inter. Angio., 1.984, 3 (Suppl.): 39-42.

SELDINGER, S.I.

Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique.

Acta Radiol., 1.953; 39: 368.

SETHI, G.K. y cols.

Long-term results of infusion of PGE₁ in patients with severe peripheral vascular insufficiency.

Inter. Angio., 1.984; 3 (Suppl.): 29-32.

SHAW, J.E.; RAMWELL, P.N.

Inhibition of gastric secretion in rats by prostaglandin E₁.
Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology. New York, 1.968; 55: 66.

SINHA, A.K. y cols.

Inhibition of thromboxane A₂ synthesis in human platelets by coagulation factor Xa.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1.983; 6086-6090.

SINHA, A.K.; COLMAN, R.W.

Cyclic AMP independent inhibition of platelet aggregation by prostaglandin E₁ is mediated through factor Xa.

SINZINGER, H. and REITER, S.

The intravenous platelet rebound during and following PGE₁-infusion is faster and more intensive than that with PGI₂.
Prostaglandins Leukot. Med., 1984; 281-288.

SKIDMORE, I.A.

Allergic, asthma and rhinitis: the relationship between pathology and treatment.

TIPS., 1982; 66-69.

SMITH, J.B. and WILLIS, A.L.

Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets.

Nature., 1971; 231: 235.

SOMOBA, L. and BOJKOV, B.

PGE₂ and PGF₂ alpha, cyclic nucleotides and reactivity of the rat femoral artery.

Acta Physiol. Pharmacol. Bulg., 1983; 36-42.

STJARNE, L.

Inhibitory effect of prostaglandin E₂ on noradrenaline secretion from sympathetic nerves a function of external calcium.

Prostaglandins., 1973; 3: 105-109.

TOYODA, M.; TAKAGI, S. and SEX, T.

Effect of a new vasodilator (Flunarizine) on the cerebral circulation.

J. Neurol. Sci., 1.975; 25, 3: 371.

VALDECASAS, F.G.

Farmacología de los vasos, en Farmacología Experimental y Terapéutica General. Ed. Salvat. Barcelona, 1.972.

VANE, J.R.

Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.

Nature., 1.971; 231: 232-235.

VERSTRAETE, M. and COLLEN, D.

Thrombolytic therapy in the eighties.

Blood., 1.986; 67: 1529-1541.

VIKSE, A. y cols.

Dissociation between renal PGE₂ and renin release. Effects of glucagon, dopamine and cAMP in dogs.

Acta Physiol. Scand., 1.985, 619-626.

VON EULER.

Naunyn-Schmiedebergs.

Arch. Exp. Pharmacol., 1.934, 175: 78-83.

WACHTOGEL, Y.T. y cols.

Loss of platelet alfa-2-adrenergic receptors during simulated extracorporeal circulation: prevention with PGE₁.

J. Lab. Clin. Med., 1.985; 601-607.

WEKSLER, B.B., PETT, S.B. y cols.

Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients.

N. Engl. J. Med., 1.983; 308: 800-805.

WHITE, W.E.; BARLOW, G.H. and MOZEN, M.D.

The isolation and characterization of plasminogen activators (urokinase) from human urine.

Biochemistry., 1.966; 5: 2160-2169.

WILSONCROFT, P.S. y cols.

The effect of 6-oxo-PGE₁ on human platelet aggregation in whole blood in vitro.

J. Pharm. Pharmacol., 1.985; 139-141.

YAMAMOTO, M.

Effect of PGE₁ on peripheral vascular disease.

Asian Med. J., 1.986; 29: 709-712.

ZANKE, B.W. y cols.

Treatment of peripheral arterial occlusive disease in stage

IIB with intermittent short-term infusion of PGE₁.

Vasa (Suppl. 17), 1.987; 36-38.

ZUSMAN, R.M.; RUBIN, R.H. y cols.

Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the role
antithrombotic agent.

N. Engl. J. Med., 1.981; 304: 934-939.