



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINE)

Dra. Cecilia Sepúlveda C.

Es el grupo de drogas conocidas como analgésicos no narcóticos, antiinflamatorios no esteroideos, aspirino-símiles o antiflogísticos. Se caracterizan por tener en mayor o menor grado la propiedad de reducir el dolor, la inflamación y la fiebre por una parte, y por otra, de provocar irritación gastrointestinal y patología renal.

El avance experimentado en los últimos años respecto a ellos se debe a la mejor comprensión de los procesos inflamatorios y del rol de las prostaglandinas (PG) en la inflamación.

Se han postulado varias hipótesis para explicar las acciones de estas drogas, de las que se pueden mencionar:

1. Interferencia en la fosforilación oxidativa;
2. Desplazamiento de las proteínas plasmáticas de un péptido endógeno antiinflamatorio;
3. Interferencia con la migración de los leucocitos;
4. Inhibición de la fagocitosis de los leucocitos;
5. Estabilización de las membranas lisosomales;
6. Inhibición de la generación de lipoperóxidos;

7. Hiperpolarización de las membranas neuronales y
8. Recientemente, inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Se hará referencia con algún detalle a esta última hipótesis y posteriormente por comparación a algunos aspectos de las otras teorías mencionadas.

LAS PROSTAGLANDINAS

Las observaciones iniciales respecto al efecto del líquido seminal sobre el músculo liso uterino en 1930, fueron ampliadas por los estudios de Goldblatt y Euler y en 1937 Euler acuñó el término "Prostaglandina" para describir el principio activo del líquido seminal. Posteriormente, los estudios de Bergström llevaron a la identificación y síntesis de al menos 16 PG naturales y análogos de ellas. Se trata de lípidos farmacológicamente activos, ampliamente distribuidos en tejidos y líquidos corporales que se obtienen para su uso experimental a partir de ácidos grasos esenciales utilizando Prostaglandin sintetasa de las vesículas seminales. Actúan localmente en los tejidos donde se producen y son rápidamente inactivadas, por lo que se las considera como "hormonas locales".

El importante descubrimiento de que las drogas aspirino-símiles inhiban la biosíntesis de PG ha sido una fuente importante para la investigación de los roles fisiológicos de estas sustancias y sus implicancias en la patogénesis de numerosas enfermedades.

En 1971 Vane probó que estas drogas actúan como inhibidores de la PG sintetasa usando una preparación de PG que sintetizaba PG E2 y F2 alfa radioactivas a partir del ácido araquidónico marcado con tritium. Concomitantemente, Smith y Willis, usando plaquetas humanas

probaron que estas drogas interfirieran con la producción de PG. Usando un sistema más complejo, Ferreira, en la misma época observó que la indometacina abolía la liberación debida a síntesis "de novo" desde el bazo de perrro perfundido cuando es estimulado ya sea por catecolalminas o por vía nerviosa.

Desde entonces la acción inhibitoria de estas drogas sobre la producción de PG ha sido ampliamente confirmada y demostrada en casi todas las especies de laboratorio, y en muchas otras preparaciones biológicas, usando una gama de técnicas que van desde el bioensayo radiométrico hasta la espectrofotometría y espectrometría de masas. En el hombre se ha demostrado este efecto en prepararaciones aisladas in vitro a nivel de las plaquetas, piel y estómago y también "in vivo" en plaquetas, semen y cuerpo completo.

A pesar de variaciones en la potencia de las preparaciones usadas, la inhibición de PG es claramente una característica general de los antiinflamatorios no esteroidales: aspirina, ibuprofen, fenilbutazona, naproxeno, ácido flufenámico, ácido mefenámico, indometacina y ácido niflúmico. En cambio, no se ha demostrado esta acción en otros grupos de drogas.

Para explicar por la inhibición de la síntesis de PG la actividad antiinflamatoria de estas drogas, uno debería probar que las PG tienen un rol importante en los procesos inflamatorios y que las concentraciones alcanzadas con dosis terapéuticas habituales son efectivas. Ciertamente, las concentraciones plasmáticas libres durante la terapia con varias de estas drogas exceden aquéllas necesarias para inhibir la PG-sintetasa del bazo del perro. En el hombre por otra parte, las dosis terapéuticas de indometacina (200 mg. diarios), aspirina (3 gr. diarios), ácido salicilato (3 gr. diarios), reducen

en un 77 - 98% las concentraciones de los metabolitos de PG en la orina.

COMPARACION CON OTROS MECANISMOS PROPUESTOS

En contraste con que las dosis terapéuticas son claramente inhibitorias de la síntesis de PG, son necesarias concentraciones mucho mayores para desacoplar la fosforilación oxidativa y ninguna evidencia convincente de este efecto se ha logrado hasta el momento actual. La inhibición de la fagocitosis de los leucocitos también ocurre con concentraciones muy altas.

Respecto a la estabilización de las membranas lisosomales, se ha visto que hay una correlación inversa entre su potencia como antiinflamatorio y su potencia como estabilizadores de membranas lisosomales; no se han demostrado cambios consistentes en el contenido de glucoronidasa libre (hidrolasa ácida lisosomal), en los exudados inflamatorios en el momento en que la síntesis de PG es inhibida por salicatos.

Se ha propuesto que un péptido sería desplazado de las proteínas séricas por drogas antiinflamatorias y que éste péptido libre protegería al tejido conectivo de los efectos de la inflamación, pero la confirmación de esta hipótesis depende de que se logre aislar un péptido antiinflamatorio del suero, lo que no se ha logrado. El L-triptofano es desplazado pero no se ha probado que tenga estas propiedades protectoras.

La interferencia con la migración de los leucocitos es apenas sostenible, ya que la aspirina y la indometacina afectan solamente la migración de los monocitos y no la de los polimorfonucleares.

Las hipótesis alternativas de interferencia con la generación de lipoperóxidos o hiperpolarización de membranas neuronales podrían ser explicadas por la inhibición de PG.

PROSTAGLANDINA EN LA INFLAMACION

No se puede ignorar el rol de mediadores conocidos como la histamina, 5-OH triptamina, bradiquinina y SRS-A.

Ferreira, ha propuesto que concentraciones bajas de PG sensibilizan los receptores del dolor a la estimulación por otros mediadores; tal sensibilización podría estar implicada en otras facetas de la respuesta inflamatoria como el edema por ejemplo. Si es así, la inhibición de PG podría disminuir las acciones de la histamina, bradiquinina y otros mediadores.

La generación de PG ocurre en muchas formas de daño a la piel, incluyendo dermatitis de contacto, inflamaciones por luz ultravioleta y quemaduras. Su liberación coincide con la llegada de los polimorfonucleares al sitio inflamado, lo que se cree puede ser importante para la mantención de la generación de PG y por lo tanto de la inflamación. Se ha visto también que la fagocitosis se acompaña de liberación de PG y se ha sugerido que esto podría constituir un mecanismo de control para aumentar el influjo de fagocitos, ya que la PG E es leucotáctica. La fagocitosis y por lo tanto la leucotaxis, persistirían mientras persista el agente injuriante o los detritus tisulares.

Las PG de las series E y F causan eritema, y la

PG E es efectiva en dosis tan bajas como 1 mg. Esta acción es sostenida a nivel de los vasos cutáneos y venas superficiales, se piensa que el eritema causado por PG en el hombre es parcialmente debido a reactividad local mayor a los mediadores simpáticos.

Aumentan la presión vascular aunque producen vasodilatación más efectivamente que edema, el eritema representa una acumulación local de sangre por relajación de las fibras musculares lisas de la pared de arteriolas y vénulas, mientras que el aumento de la presión vascular se piensa resulta de la contracción de la célula endotelial venular. Cuando se inyecta intradérmicamente PG E en el hombre produce eritema y edema de igual modo que el causado por histamina. Sin embargo, cuando se da junto con histamina o serotonina produce efecto aditivo. Si las PG sensibilizan a los vasos sanguíneos a los efectos permeabilizantes de otros mediadores, entonces las acciones de las drogas antiinflamatorias sobre el edema pueden explicarse por la abolición de esta sensibilización.

Las PG producen cefalea y dolor a lo largo de los trayectos venosos en los cuales se infunden. Cuando se colocan i.m. ó i.v. hay dolor de bastante duración. Inducen hiperalgesia, lo que depende no sólo de las concentraciones usadas sino también de la duración de las infusiones. Cuando se infunden i.v. asociado a bradiquinina o histamina el dolor es mayor. Igualmente interesante es lo que se refiere al prurito, ni la histamina, ni la bradiquinina, ni la PG E solas dan prurito; sin embargo, PG más histamina siempre da prurito, en cambio PG unidas a la bradiquinina da más dolor que prurito.

La fiebre asociada a menudo con los procesos inflamatorios puede reproducirse inyectando directamente en el hipotálamo anterior o en los ventrículos cerebrales, la

PG El, el más poderoso pirético conocido. En el hombre la remisión del dolor y de la fiebre a menudo son la primera indicación de la efectividad de dosis terapéuticas de este tipo de drogas.

EFFECTOS SOBRE LAS PLAQUETAS

La aspirina inhibe la liberación de ADP de las plaquetas y la agregación inducida por colágeno. También inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP o epinefrina. También suprime la liberación de seratonina. Tan poco como 300 mg. de aspirina son efectivos y su efecto antiplaquetario es aún detectable por 4 a 6 días después de ingerida.

La indometacina es más potente que la aspirina como inhibidor de la segunda fase de la agregación plaquetaria inducida por epinefrina o liberación de serotonina inducida por tejido conectivo, pero el efecto persiste sólo pocas horas. El ácido meferiámico, ácido flufenómico y fenilbutazona son efectivos en concentraciones más altas que las usadas con indometacina. El uso de otras drogas de este grupo después de ingestión de aspirina no inhibe la agregación plaquetaria a un mayor grado que la aspirina sola; esto sugiere que todas se combinan con un receptor común pero sólo la aspirina lo bloquearía persistentemente.

INTERACCION CON OTRAS DROGAS

La administración simultánea de aspirina con indometacina o fenilbutazona no produce un efecto aditivo sobre

el edema experimentalmente producido. Sin embargo, la combinación de hidrocortisona con un AINE causa mayor inhibición que el logrado en cada una aislada. Las dosis bajas de aspirina disminuyen los efectos antiinflamatorios de otros antiinflamatorios no esteroideos en la inflamación experimental.

No se ha demostrado en pacientes que la administración simultánea de dos AINE disminuye los efectos de las drogas separadas; sin embargo la Asociación Americana de Reumatismo encontró que la indometacina no era más efectiva que un placebo en los pacientes con artritis reumatoidea que estaban tomando aspirina. No hay por tanto, evidencias que apoyen la común práctica de agregar un segundo AINE, si el paciente responde pobremente a un primero y la administración simultánea de dos o más AINE podría ser menos eficaz que uno solo.

La interacción de estas drogas con otras ha sido repetidamente demostrada. El probenecid disminuye la excreción renal de indometacina, presumiblemente debido a competencia por secreción tubular renal. La finilbutazona, oxifenbutazona y salicilatos desplazan una variedad de drogas de sitios comunes de las proteínas y pueden aumentar la actividad (o toxicidad) de las sulfas, anticoagulantes orales, tolbutamida y methotrexate.

EFFECTOS LATERALES

Todos inducen irritación gastrointestinal que puede llevar a ulceración. Se han postulado varios mecanismos que van desde que la estimulación mecánica de la mucosa llevaría a síntesis intramural de PG que la protegería de daños, inhibición de la secreción ácido gástrica, aumento del flujo sanguíneo en la mucosa y acumulación de un

precursor de PG, tal como el ácido araquidánico que sería el responsable de la irritación de la mucosa.

También causan variados grados de nefrotoxicidad con alguna incidencia de necrosis papilar. Algunas, como la finilbutazona llevan a retención de sodio y agua. Como las PG son natriuréticas y se encuentran en la médula renal junto con la PG sintetasa, algunos de los efectos renales de los AINE pueden depender de su interacción con la PG sintetasa en el riñón.

CONCLUSIONES

Los AINE inhiben la biosíntesis de PG en concentraciones fácilmente alcanzables en los tejidos en dosis terapéuticas. Se piensa que su efecto antienzimático explica mejor en la actividad sus acciones. Los PG sintetasa preparados de diferentes tejidos muestran sensibilidades diferentes a estas drogas, lo que podría explicar las variaciones en la actividad dentro del grupo.

Su capacidad inhibitoria de la síntesis de PG puede usarse para explicar el rol de las PG en los procesos patológicos y fisiológicos.

El hecho de que la aspirina, consumida en cantidades enormes en el mundo, sea una droga relativamente no tóxica, sugiere que la PG sintetasa no es una enzima vital para el organismo.

B I B L I O G R A F I A

1. Goodman y Gilman.
The pharmacological basis of therapeutics.
Fifth Edit.

2. New aspects of the mode of action of nonsteroid
anti-inflammatory drugs.
Annual Review of Pharmacology. 57 a 73. Vol. 14,
1974.

3. Physiological and Pharmacological roles of Prosta
glandins.
Annual Review of Pharmacology. pág. 285, Vol. 15,
1975