

131
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE LA SINTESIS DE
FENBUFEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA MARGARITA SUAREZ HERRERA

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
INTRODUCCION	1
PRIMERA PARTE: BASES FARMACOLOGICAS Y PATOLOGICAS DE LOS PADECIMIENTOS REUMATICOS.	

CAPITULO 1: PROSTAGLANDINAS Y OTROS EICOSANOIDES

QUIMICA DE LAS PROSTAGLANDINAS Y OTROS EICOSANOIDES	5
PROSTAGLANDINAS	6
TROMBOXANOS	8
ACIDOS HPETE Y HETE	8
LEUCOTRIENOS	9
BIOSINTESIS	9
PRODUCTOS DE LIPOXIGENASAS	14
INHIBIDORES DE LA BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS	16
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS	17
SISTEMA CARDIO VASCULAR	18
SANGRE	18
MUSCULO LISO	20
MUSCULO BRONQUIAL Y TRAQUEAL	20
UTERO	20
MUSCULO GASTROINTESTINAL	21
SECRECIONES GASTRICAS E INTESTINALES	21
ACCIONES RENALES	21
NERVIOS AFERENTES Y DOLOR	22
SISTEMA ENDOCRINO	22
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	23

CAPITULO 2: PROCESO INFLAMATORIO

INFLAMACION AGUDA	25
CAMBIOS VASCULARES	25
VASOS SANGUINEOS	27
FLUIDO Y EXUDADO TISULAR NORMAL	29
FLUIDO Y EXUDADO TISULAR DURANTE EL PROCESO	29
INFLAMATORIO	31
VASOS LINFATICOS	31
EVENTOS DE LEUCOCITOS	33
MIGRACION DE LEUCOCITOS	33
QUIMIOTAXIS	36
LEUCOCITOS INVOLUCRADOS EN LA INFLAMACION AGUDA	37
FAGOCITOSIS	39
MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION	42

HISTAMINA	43
CININAS	44
PLASHINA	46
FACTOR HAGEHAN	46
COMPLEMENTO	46
PROSTAGLANDINAS	49
LINFOCINAS	51
LEUCOCITOS COMO FUENTE DE MEDIADORES	51
PLAQUETAS COMO FUENTE DE MEDIADORES	51
INFLAMACION CRONICA	54
MECANISMOS INMUNES QUE DAN LUGAR A LESION TISULAR	56
HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I TIPO ANAFILACTICO	56
HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II	56
HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III	57
HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV	57
AUTOINMUNIDAD	58
ARTRITIS REUMATOIDE	59
CAPITULO 3: AGENTES ANTIRREUMATICOS	
AGENTES ANTIINFLAMATORIOS	65
SALICILATOS	65
FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES	66
CORTICOSTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS	67
AGENTES INDUCTORES DE REMISION	69
COMPUESTOS DE ORO	70
PENICILAMINA	70
ANTIMALARICOS	71
AGENTES INMUNOSUPRESORES	71
CAPITULO 4: PADECIMIENTOS REUMATICOS	
ARTRITIS REUMATOIDE	75
ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL	76
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	77
OSTEOARTRITIS	77
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	79
CAPITULO 5: FENBUFEN	
QUIMICA	81
FARMACOCINETICA	81
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS	84
USOS CLINICOS	86
EFFECTOS ADVERSOS	86

INTERACCIONES Y CONTRAINDICACIONES	88
PREPARADOS, VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS	89

SEGUNDA PARTE: TRABAJO EXPERIMENTAL

CAPITULO 6: DESARROLLO DE LA PARTE EXPERIMENTAL

SINTESIS DE FENBUFEN METODO I	91
RESULTADOS	92
DISCUSION DE RESULTADOS	93
CONCLUSIONES	93
INFLUENCIA DEL TIEMPO SOBRE LA REACCION	93
RESULTADOS	95
DISCUSION DE RESULTADOS	102
CONCLUSIONES	106
SINTESIS DE FENBUFEN METODO II	106
RESULTADOS	108
DISCUSION DE RESULTADOS	111
CONCLUSIONES	112
SINTESIS DE FENBUFEN METODO III	113
RESULTADOS	114
DISCUSION DE RESULTADOS	117
CONCLUSIONES	118
IDENTIFICACION ESPECTROMETRICA DE FENBUFEN	119

CAPITULO 7: CONCLUSIONES GENERALES	122
------------------------------------	-----

CAPITULO 8: ESPECTROS	125
-----------------------	-----

CAPITULO 9: PARTE EXPERIMENTAL

INSTRUMENTACION	130
CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA	130
REACTIVOS Y DISOLVENTES	131
SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO I	132
SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO II	134
SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO III	136
SINTESIS DE ANHIDRIDO SUCCINICO	137

REFERENCIAS	138
-------------	-----

RESUMEN

En esta tesis se realizó un estudio sobre la síntesis de Fenbufén, formado por tres etapas. En la primera, se hizo la reproducción del método descrito por una patente, en el cual una mezcla enfriada de cloruro de aluminio en nitrobenceno se trata con bifenilo y anhídrido succínico; posteriormente se deja en reposo 4 días, se elimina el nitrobenceno mediante destilación por arrastre de vapor y se purifica el producto crudo por disolución en carbonato de sodio, decoloración y recristalización de etanol. Se obtuvo el producto esperado pero con una pureza y rendimiento inferiores a los señalados en la patente. En la segunda etapa, se estudió la influencia del tiempo sobre la pureza y el rendimiento del producto de reacción. Se encontró que los mejores rendimientos y productos más puros se lograron en los tiempos de menos horas de reacción. El método de purificación, no dió un producto puro y la eliminación de nitrobenceno por arrastre de vapor fue lenta, poco eficiente y no reproducible. En la tercera etapa se modificó el método de purificación. La eliminación de nitrobenceno se hizo por lavados con tolueno y ácido clorhídrico al 10%, operación rápida eficiente y reproducible. Se uso 1.3 equivalentes de carbonato de sodio, en lugar de los 4.8 equivalentes que utiliza la patente.

El tiempo de reacción con mejor rendimiento fue el de 5 horas. Este tiempo, junto con las modificaciones hechas al método de purificación, evitó la etapa de decoloración y llevó a un producto puro, con mayor rendimiento que el obtenido al hacer la reproducción de la patente.

ABSTRACT

A study about the synthesis of fenbufen was made in this thesis. First, it was made a reproduction of a method described in a patent, in which a cold solution of aluminium chloride in nitrobenzene was treated with biphenyl and succinic anhydride; then, held at room temperature for four days. The nitrobenzene was removed by steam distillation. The crude product was purified by dissolution in sodium carbonate, clarification and recrystallization from ethanol. The expected product was obtained with a purity and yield lower than expected.

In a second study the influence of time on the purity and yield of the reaction product was studied. It was found that a high purity product was obtained in good yield at shorter reaction times. However, the described method of purification did not give a total pure product. The elimination of nitrobenzene by steam distillation was slow, poor and non-reproducible.

In the third stage, the purification method was changed. The nitrobenzene was removed from the reaction mixture by filtration followed washings with toluene and hydrochloric acid. This operation was fast, efficient and reproducible. Then, the crude product was dissolved in 1.3 equivalents of sodium carbonate instead of the 4.6 equivalents which were used in the patent.

As a general conclusion it was found that the best yield was obtained at 5 hours of reaction time and that the best procedure to obtain a high purity compound was according to the modification of the third stage.

INTRODUCCION

Los padecimientos reumáticos son enfermedades ampliamente difundidas en la población. El más paralizante y deformante de éstos es la artritis reumatoide. La osteoartritis, que no es un padecimiento reumático en su naturaleza, puede ser tan devastador como la artritis reumatoide, afecta a un número de personas todavía mayor y su tratamiento es similar al de la artritis reumatoide. Los padecimientos reumáticos producen incapacitación parcial o total en un gran número de personas, y en los mejores casos únicamente provocan dolor e incomodidad crónicos. La artritis reumatoide obliga a un reposo total en cama durante sus ataques agudos. Esta dolencia ocasiona grandes pérdidas de jornadas de trabajo.

En el tratamiento de los padecimientos reumáticos y la osteoartritis, se emplean tres grupos de fármacos: los fármacos antiinflamatorios no esteroides, los fármacos inductores de remisión y los fármacos inmunosupresores; los fármacos de primera elección son los fármacos antiinflamatorios no esteroides, que poseen además el mayor volumen de ventas. Especialistas en el área estiman que las ventas de estos medicamentos tendrán un incremento del 11% cada año para pasar de \$ 1.5 billones de dolares en 1989 a \$2.3 billones en 1993. ³⁴ Otro fármaco que se ha utilizado en gran

cantidad en el tratamiento de estas enfermedades es la aspirina, sin embargo, dado los efectos colaterales que produce, en particular la irritación gástrica cuando se emplean dosis grandes y prolongadas, ha motivado el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroides.

El Fenbufen es un fármaco antiinflamatorio no esteroide de reciente creación. No posee sólo actividad antiinflamatoria, sino que además es analgésico y antipirético. Su acción es de amplia duración, de 10 a 12 horas. Presenta efectos colaterales en el hombre de menor severidad que la aspirina.

Por las razones anteriormente expuestas, se decidió efectuar un estudio sobre la síntesis de Fenbufén. Cuyos objetivos son los siguientes:

Efectuar una revisión de las bases farmacológicas y patológicas del proceso inflamatorio; Conocer la importancia de la participación del proceso inflamatorio en los padecimientos reumáticos, en específico la artritis reumatoide y de esta manera comprender el mecanismo de acción del Fenbufén.

Revisar los padecimientos reumáticos más comunes y sus tratamientos.

Realizar un estudio sobre la síntesis de Fenbufén, a escala laboratorio, con la finalidad de proporcionar fundamentos para desarrollar un método de síntesis que posteriormente se pueda efectuar a nivel industrial.

El método actual de síntesis de Fenbufén está patentado. 35

Entre otras cosas este método requiere dejar 4 días en reposo la reacción y efectúa la eliminación del disolvente utilizado, nitrobenceno, mediante arrastre de vapor. Se podría optimizar el método patentado al reducir el tiempo de reacción y encontrar una técnica alternativa para la eliminación del nitrobenceno.

De corroborarse la hipótesis planteada, las nuevas opciones para la síntesis de Fenbufén representarán un ahorro considerable para la industria y la dejará en posibilidades de poder sintetizar el fármaco en el país.

La tesis se divide en dos partes. En la primera parte, constituida por 5 capítulos, se estudia la farmacología y patología del proceso inflamatorio; los padecimientos reumáticos más comunes; los fármacos utilizados en su tratamiento y la farmacología del Fenbufén.

La segunda parte se refiere exclusivamente al trabajo experimental y consta de 4 capítulos. En el capítulo 6 se presentan los resultados del trabajo experimental. En el capítulo 7 se encuentran las conclusiones. El capítulo 8 contiene los espectros realizados. Por último el capítulo 9 indica las técnicas de síntesis seguidas y la instrumentación utilizada.

PRIMERA PARTE

BASES FARMACOLOGICAS Y PATOLOGICAS DE LOS

PADECIMIENTOS REUMATICOS

PROSTAGLANDINAS Y OTROS EICOSANOIDES

Las prostaglandinas son una familia de compuestos derivados de ácidos grasos que se generan de manera endógena.⁶ Figuran entre los principales autacoides y se han detectado en casi todos los tejidos y líquidos corporales; su producción aumenta en respuesta a estímulos notablemente diferentes; producen a su vez, en cantidades muy pequeñas, un espectro sumamente amplio de efectos que abarcan prácticamente todas las funciones biológicas y la inhibición de su biosíntesis se reconoce actualmente como un mecanismo de algunos agentes terapéuticos de mayor uso, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina.⁶

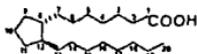
Además de las prostaglandinas existen otros lípidos y peptidolípidos biológicamente activos, biosintetizados de los mismos precursores que las prostaglandinas a través de vías enzimáticas interrelacionadas. Entre estos lípidos se encuentran los tromboxanos, ácidos hidroperoxeicosatetraenoicos (HPETE), ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE) y los leucotrienos.⁶

QUÍMICA DE PROSTAGLANDINAS Y OTROS EICOSANOIDES

Las prostaglandinas, leucotrienos, y compuestos relacionados se denominan eicosanoides porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos que contienen 3, 4 o 5 enlaces dobles.⁶

PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas pueden considerarse análogos de un compuesto no natural con el nombre trivial de *ácido prostanoico*, cuya estructura es la siguiente:⁶



Hay 9 grupos de prostaglandinas, que con excepción de los grupos E y F inicialmente descubiertos (llamadas también prostaglandinas primarias), están designados de manera arbitraria por las letras de la A a la I (fig-1.1). Difieren unas de otras de acuerdo a las sustituciones en los carbonos 9 y 11. Los dos epímeros del grupo F se designan PGF α y PGF β . Las prostaglandinas G y H son intermediarios endoperóxidos de vida corta en la formación de todas las demás prostaglandinas. Con excepción de PGG, la cual tiene una sustitución hidroxiperóxido en el carbono 15, las prostaglandinas restantes tienen un grupo hidroxilo en esa posición. Además todas las prostaglandinas poseen un doble enlace Δ^{13} . Las sustituciones en el anillo ciclopentano parecen ser las responsables de las actividades cualitativas de los diferentes grupos, en tanto que el enlace Δ^{13} y el radical hidroxilo del carbono 15 son necesarios para su completa actividad.⁶

Cada grupo de prostaglandina puede ser sintetizado a partir de tres diferentes ácidos ecosanoicos, cuya variación radica en el

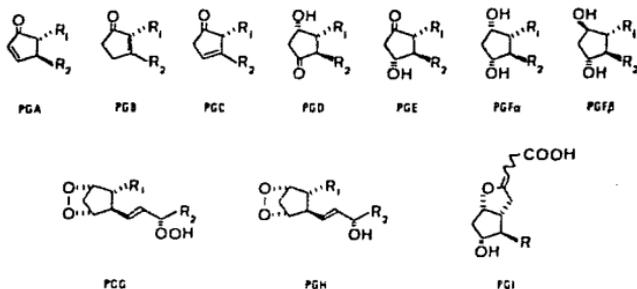


Figura 1. GRUPOS DE PROSTAGLANDINAS

número de dobles ligaduras. Se indica el ácido precursor utilizando los subíndices 1, 2 y 3. El subíndice 1 corresponde al ácido 8,11,14-icosatrienoico (ácido dihomo- γ -linolénico), el subíndice 2 corresponde al ácido 5,8,11,14-eicosatetraicoico y el subíndice 3 corresponde al ácido 5,8,11,14,17-eicosapentanoico. El PGI requiere para su síntesis el doble enlace Δ^5 de aquí que sea la única que no proviene de los tres ácidos precursores (fig-1.2).⁸

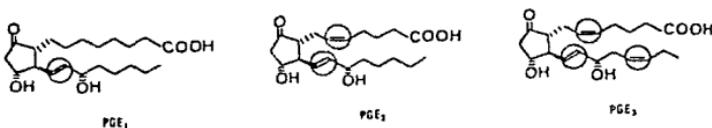


Figura 1. 2 SERIES DE PROSTAGLANDINAS

TROMBOXANOS

Los tromboxanos contienen un anillo de oxano de 6 miembros en lugar del anillo de ciclopentano de las prostaglandinas y son el resultado del metabolismo de las G y H.⁶ Se han identificado dos grupos designados como TXA y TXB. TXA es un compuesto sumamente inestable, con una vida media en solución acuosa de 45 segundos. También pueden existir en una de 3 series designadas por los subíndices 1, 2 y 3, dependiendo, como en las prostaglandinas, del ácido precursor (fig-1.3).⁸

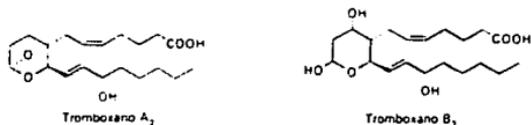


Figura 1.3 TROMBOXANO A₂ Y TROMBOXANO B₂

ACIDOS HPETE Y HETE

Los ácidos HPETE derivan de una ruta enzimática diferente que las prostaglandinas y los tromboxanos, y no son compuestos cíclicos. Su estructura consiste en un ácido graso precursor con un sustituyente hidroperoxi. La posición de este grupo se designa por un prefijo numérico que indica la posición del carbono de la sustitución (fig-1.4). Los ácidos HPETE son relativamente inestables y son reducidos por procesos enzimáticos o no enzimáticos a los ácidos HETE correspondientes, por ejemplo: 12-HPETE → 12-HETE.⁸

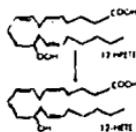


Figura 1. 4 ACIDOS HPETE Y HETE

LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos derivan de una ruta enzimática diferente que las prostaglandinas y no son compuestos cíclicos. Se han denominado de esta manera debido a su descubrimiento inicial en leucocitos y su estructura trieno conjugada. Se han identificado seis grupos, designados desde LTA hasta LTF (FIG-1.7).⁶

BIOSINTESIS

Los eicosanoides generados en forma endógena son sintetizados por una serie de enzimas unidas a la membrana celular o citosólicas (fig-1.5).⁶ El precursor más abundante en el hombre es el ácido araquidónico que deriva del linoléico de la dieta o es ingerido como un componente de la carne. Luego el araquidonato es esterificado a un componente de los fosfolípidos de las membranas celulares o se halla en unión éster en otros lípidos complejos.⁶

La concentración de ácido araquidónico libre es baja y la biosíntesis de los eicosanoides depende primariamente de su liberación desde depósitos celulares por diversas acil hidrolasas.

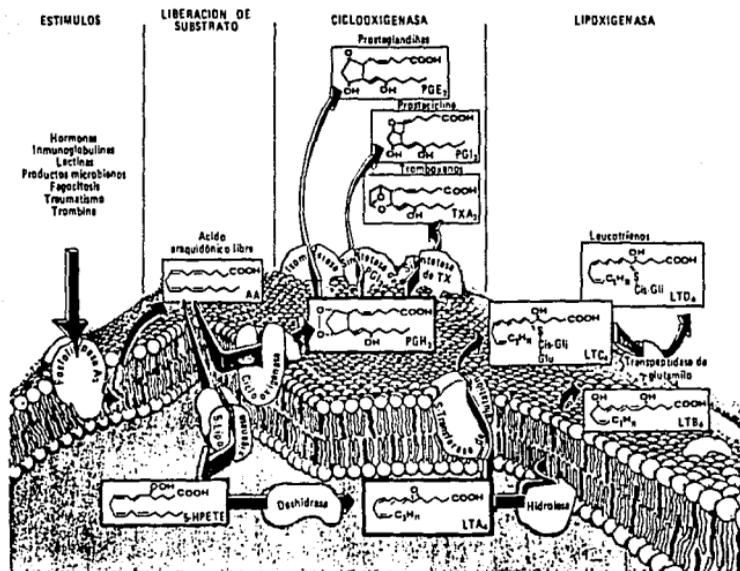


Figura 1.5 BIOSINTESIS DE LOS EICOSANOIDES. SE PRODUCE EN SU MAYOR PARTE EN LA MEMBRANA CELULAR. SIN EMBARGO LA 5-LIPOXIGENASA AL PARECER ES UNA ENZIMA CITOSOLICA. EN RESPUESTA A UN ESTIMULO ADECUADO, UNA FOSFOLIPASA ES ACTIVADA PARA SEPARAR AL ACIDO ARAQUIDONICO DE LOS FOSFOLIPIDOS COSTITUYENTES DE LA DOBLE CAPA LIPIDICA DE LAS MEMBRANAS CELULARES. CON FRECUENCIA, LOS ESTIMULOS QUE ACTIVAN LAS FOSFOLIPASAS SON ESPECIFICOS PARA LOS TEJIDOS O CELULAS. EL ACIDO ARAQUIDONICO LIBRE ACTIVA VARIOS SISTEMAS ENZIMATICOS, LO QUE DEPENDE DE LA CAPACIDAD ENZIMATICA DE LAS CELULAS EN CUESTION.

Se cree que la mayor biosíntesis de eicosanoides que ocurre en respuesta a múltiples estímulos físicos, químicos y hormonales involucra la activación de estas enzimas causada por un aumento de la concentración intracelular de calcio. El punto de vista prevalente es que la calmodulina, actuando junto con el calcio, es importante en la activación de estas acil hidrolasas y que probablemente formas unidas a membranas de ambas fosfolipasas A_2 y C estén involucradas en la formación del ácido araquidónico precursor. Una vez liberados el ácido araquidónico y sus congéneres son rápidamente metabolizados a productos oxigenados por diversos sistemas enzimáticos diferentes; los productos que contienen estructuras en anillo son resultado de la acción inicial de la ciclooxigenasa, la cual convierte el ácido araquidónico a varios intermediarios endoperóxidos inestables (PGG_2 , PGH_2). Estos pueden entonces ser metabolizados a través de actividad enzimática adecuada a prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina. Mientras que los derivados hidroxilados de ácidos grasos con cadenas rectas son resultado de la acción de diversas lipoxigenasas que conviertan al ácido araquidónico en una serie de ácidos HPETE, los cuales son posteriormente metabolizados a la serie de ácidos HETE correspondientes o a leucotrienos.^{6, 8}

En detalle los pasos que se siguen en la síntesis de los eicosanoides son los siguientes: Los ácidos precursores no esterificados, mediante la acción de la ciclooxigenasa se oxigenan y ciclizan para formar los derivados endoperóxidos cíclicos, la prostaglandina G y la prostaglandina H (fig-1.B). Existe un

requerimiento absoluto de hemo como cofactor para la formación de PGG. Estos endoperóxidos se isomerizan, enzimáticamente o no, dando diferentes productos, PGE, PGF o PGD (fig-1.6), PGA, PGB y PGC, que surgen de las correspondientes PGE por deshidratación e isomerización, se forman químicamente durante la extracción; probablemente ninguna de ellas aparece biológicamente.⁶

El endoperóxido PGH_2 también se metaboliza dando dos compuestos inestables y muy activos biológicamente, con estructuras que difieren de las prostaglandinas primarias. Uno de ellos es el tromboxano A_2 , formado por una enzima, la tromboxano sintetasa. El TXA_2 tiene una vida media muy corta ($t_{1/2} = 30$ segundos a $37^\circ C$ y pH 7.5) y se divide no enzimáticamente dando el tromboxano B_2 (TXB_2), que es estable (fig-1.6).⁶

La otra vía de metabolismo de la PGH_2 es la que da prostaciclina (PGI_2), otro compuesto inestable ($t_{1/2} = 3$ minutos a $37^\circ C$ y pH 7.5), formado por una enzima, la prostaciclina sintetasa. La PGI_2 tiene un anillo doble en su estructura, cerrada por un puente de oxígeno entre los carbonos 6 y 9. Se hidroliza no enzimáticamente dando un compuesto estable 6-ceto- PGF_1 (fig-1.6).⁶

Los endoperóxidos se transforman además en un 17-carbono hidroxiácido (HHT) con la formación simultánea de malondialdehído.⁶

Aunque los tejidos parecen ser capaces de sintetizar los endoperóxidos intermedios de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico libre, el destino de estos endoperóxidos en

cada tejido depende de varios factores que no están claramente definidos. Sin duda, la presencia de las diferentes isomerasas varía de un tejido a otro: por ejemplo, el pulmón y el bazo son capaces de sintetizar toda la gama de productos, pero otros tejidos no; las plaquetas sintetizan principalmente TXA_2 y la pared de los vasos sanguíneos producen sobre todo PGI_2 .⁶

PRODUCTOS DE LIPOXIGENASAS

El ácido araquidónico por acción de las lipoxigenasas se convierte en ácidos hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE). Los que a su vez se metabolizan en sus productos de degradación, los ácidos hidroxieicosatetraenoico (HETE).⁸ Cada lipoxigenasa efectúa la peroxidación de ácido araquidónico en diferente posición. La más importante de éstas es una 5-lipoxigenasa. La acción de esta enzima da como resultado la formación de un complejo grupo de compuestos conocidos colectivamente como leucotrienos.⁶

El primer paso de la vía de la 5-lipoxigenasa es la formación de ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE) (fig-1.7); éste es convertido en el ácido monohidroxeicosatetraenoico (5-HETE) relacionado o en un 5,6-epóxido conocido como leucotrieno A_4 (LTA_4). El leucotrieno A_4 puede ser transformado en el ácido 5,12-dihidroxeicosatetraenoico, conocido como leucotrieno B_4 (LTB_4) o en leucotrieno C_4 (LTC_4); este último es un derivado glutationil formado por acción de una glutation-S-transferasa. El leucotrieno D_4 (LTD_4) es sintetizado por eliminación de ácido glutámico del LTC_4 y el LTE_4 es el resultado de la posterior

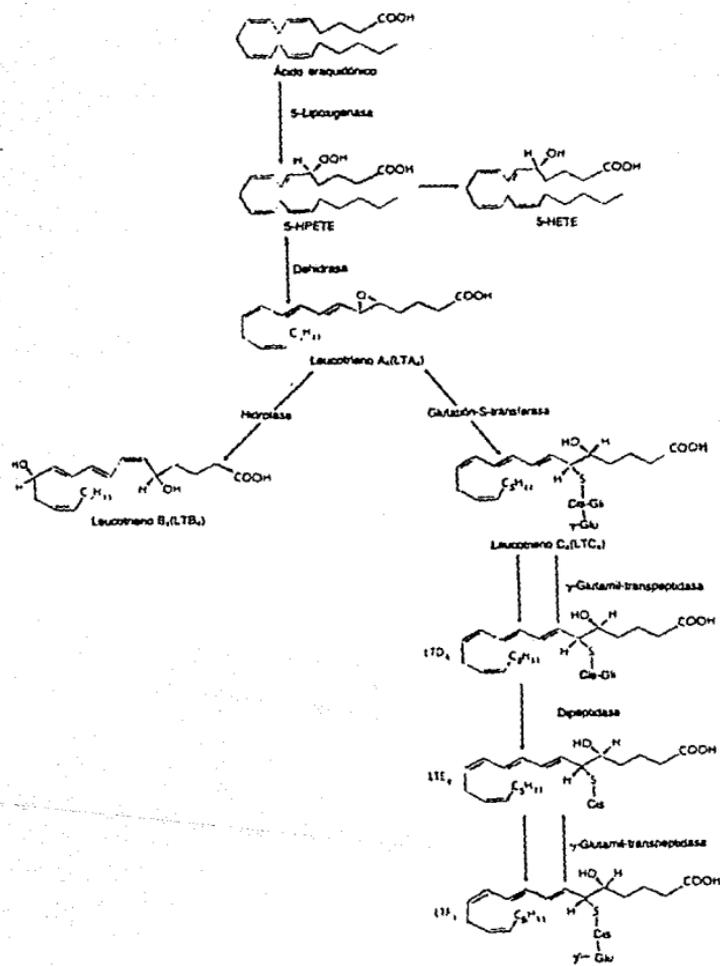


Figura 1.7 SINTESIS Y ESTRUCTURA DE LOS LEUCOTRIENOS

liberación de la glicina. El paso final de estas transformaciones produce LTF_4 por la reincorporación de ácido gamma-glutámico en la molécula para formar un derivado gamma-glutamil, cisteinil. Ahora se acepta que una mezcla de LTC_4 y LTD_4 forma el material originalmente conocido como la Usustacia de reacción lenta de anafilaxiatu (SRS-A), descrita por primera vez por Feldgerg y Kellaway.⁶

INHIBIDORES DE LA BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Existen diversos inhibidores de prostaglandinas. Los ácidos grasos precursores (substratos), se consideran como inhibidores debido a que la actividad de las enzimas de dioxigenasa en extractos desaparece durante la formación de prostaglandinas. Por lo que se ha sugerido que la formación de prostaglandinas se limita automáticamente.¹

Análogos de precursores de ácidos grasos naturales pueden servir como inhibidores competitivos de la formación de prostaglandinas y de los productos de las lipoxigenasas. Uno de estos inhibidores es el análogo acetilénico del ácido araquidónico, ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (fig-1.6). Además, en muchos tejidos, bloqueadores de los canales de calcio (p. ej. nifedipina o inhibidores de la calmodulina (p. ej. fluperazina) pueden reducir la liberación de ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos que es provocada por diversos estímulos.⁶

Otros inhibidores son sustancias que afectan cofactores. Los agentes quelantes de iones de cobre inhiben la síntesis de prostaglandinas. Algunos antioxidantes (p. ej., α -naftol) también son inhibidores.¹

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Estos fármacos impiden la producción de los endoperóxidos de prostaglandinas por la enzima ciclooxigenasa y por ende de todos los productos inferiores de la vía metabólica.⁶

Los glucocorticoides bloquean todas las vías conocidas del metabolismo de los eicosanoides al estimular la síntesis de una proteína denominada lipocortina, la cual a su vez inhibe la actividad de las fosfolipasas, impidiendo así la liberación inicial del ácido araquidónico requerido para activar la vías enzimáticas subsiguientes.⁸

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ningún otro autacoide muestra efectos más numerosos y diversos que las prostaglandinas y los productos afines. No sólo es amplio el espectro de acciones sino que diferentes prostaglandinas muestran diferentes actividades, tanto cualitativa como cuantitativamente.⁶ Queda fuera del objetivo de esta tesis tratar en detalle las propiedades farmacológicas de las prostaglandinas, por lo que simplemente se dará un breve resumen de las actividades más importantes.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

En casi todas las especies y en casi todos los lechos vasculares las PGE y PGA son potentes vasodilatadores. La dilatación en respuesta a las prostaglandinas incluye al parecer arteriolas, precapilares; esfínteres y vénulas postcapilares. Las PGE no son universalmente vasodilatadoras; se han notado efectos constrictores en sitios seleccionados.⁶

La presión arterial sistémica disminuye generalmente en respuesta a las PGE y A, y aumenta la irrigación sanguínea de casi todos los órganos, incluso el corazón y el riñón. Estos efectos son particularmente llamativos en algunos pacientes con enfermedad hipertensiva.⁶

La administración de la PGI₂ causa prominente hipotensión en los animales y en el hombre. Es aproximadamente cinco veces más potente que la PGE₂ en la producción de este efecto. El compuesto causa dilatación en diversos lechos vasculares incluso el coronario, renal, mesentérico y músculo esquelético.⁶

SANGRE

Las prostaglandinas y los productos afines ejercen poderosas acciones sobre las plaquetas. Algunas de ellas, como PGE₁ y PGD₂, son inhibidores de la agregación de plaquetas humanas *in vitro* en concentraciones aproximadas de 0.1 μ M. La PGI₂ es de 30 a 50 veces más potente, inhibiendo la agregación en concentraciones de 1 a 10 nM. Esto, más la observación de que la PGI₂ es generada por la pared vascular (particularmente por el endotelio vascular) ha

llevado a sugerir que la sustancia controla la agregación de plaquetas *in vitro*. La PGE_2 ejerce efectos variables sobre las plaquetas; es potenciadora de algunas formas de agregación en bajas concentraciones (menos de $1 \mu M$) e inhibidora de la misma en concentraciones mayores.⁶

Uno de los productos del metabolismo del ácido araquidónico en las plaquetas, el TXA_2 , es un inductor muy poderoso de la agregación de plaquetas y de su reacción de liberación. Los endoperóxidos, aunque activos, lo son mucho menos que el TXA_2 . Las vías de agregación plaquetaria que dependen de la generación de TXA_2 son sensibles a la acción inhibidora de la aspirina.⁶

El leucotrieno LTB_4 es un potente agente quimiotáctico de leucocitos polimorfonucleares; otros leucotrienos no comparten esta acción. Su potencia es comparable a la de diversos péptidos quimiotácticos y al factor activador de plaquetas. La quimioatracción de leucocitos parece ser el principal efecto del LTB_4 en la microvasculatura.⁶

El producto de la ciclooxigenasa PGD_2 y los productos de lipoxigenasas 5-HPETE y 5-HETE pueden incrementar la liberación de histamina de basófilos humanos en ciertas circunstancias; en contraste la PGE_2 y la PGI_2 inhiben la secreción de histamina. Estos efectos son moduladores y las acciones de la PGD_2 y 5-HPETE parecen involucrar la inhibición de la adenilato ciclasa que ha sido estimulada por agentes como PGE_2 o histamina.⁶

MUSCULO LISO

Los eicosanoides contraen y relajan muchos músculos lisos además de los vasculares. Los leucotrienos (p. ej., LTD₄) contraen muchos músculos lisos. Aquí también las respuestas pueden variar según la especie, el tipo de prostaglandina, la actividad endocrina del tejido y las condiciones experimentales. Sin embargo, pocos músculos lisos están libres de influencia, y muchos de ellos muestran respuestas intensas y constantes.⁶

MUSCULO BRONQUIAL Y TRAQUEAL

En general, las PGF contraen y las PGE relajan el músculo bronquial y traqueal. Los individuos asmáticos son especialmente sensibles, y la PGF_{2α} ha causado intenso broncoespasmo. A la inversa, la PGE₁ y la PGE₂ son potentes broncodilatadores cuando se administran a estos pacientes en aerosol.⁶

UTERO

Las tiras de útero humano no embarazado se contrae con las PGF y se relajan con las PGE A y B. La respuesta contráctil es más prominente antes de la menstruación, y la relajación es mayor en la mitad del ciclo. Las tiras uterinas de mujeres embarazadas se contraen uniformemente con la PGF y baja concentraciones de PGE₂; la PGI₂ y altas concentraciones de PGE₂ producen relajación. La infusión intravenosa de PGE₂ o PGF_{2α} a mujeres embarazadas produce un aumento, dependiente de la dosis, de la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas.⁶

MUSCULO GASTROINTESTINAL

Varias prostaglandinas son producidas a lo largo del aparato digestivo, siendo unas de las principales PGI_2 , PGE_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$. Los estudios *in vitro* con músculo liso gastrointestinal humano muestran que la PGE_2 contrae el músculo liso longitudinal pero relaja al circular. Mientras que, la $\text{PGF}_{2\alpha}$ contrae tanto al músculo liso como al longitudinal. Las prostaglandinas de los grupos A y D tienen en general poca actividad. Se han observado tiempos de tránsito más breves en el intestino delgado y colon. Diarrea, calambres y reflujo de bilis han aparecido en respuesta a la PGE oral; son efectos secundarios comunes (junto con náuseas y vómitos) en las pacientes que reciben prostaglandinas para el aborto.⁶

SECRECIONES GASTRICAS E INTESTINALES

Las PGE , las PGA y PGI_2 inhiben la secreción de ácido gástrico estimulada por la alimentación, la histamina o la gastrina. El volumen de secreción, su acidez y contenido de pepsinas se reducen, probablemente por una acción ejercida directamente sobre las células secretoras. Además, estas prostaglandinas son vasodilatadoras de la mucosa gástrica y la PGI_2 puede intervenir en la regulación local del flujo sanguíneo.⁶

ACCIONES RENALES

Las prostaglandinas renales de los tipos E_2 y A_2 poseen acciones diuréticas y natriuréticas; o sea que aumentan la pérdida

de agua y de Na^+ por la orina. Producen una disminución del riego sanguíneo medular desviándolo a través de la corteza, con lo cual aumenta la filtración glomerular y disminuye la resorción tubular. Además, la PGA_2 inhibe la actividad metabólica del tejido medular renal. Otra prostaglandina, PGA_1 , afecta la función renal indirectamente al estimular por acción directa la liberación de aldosterona, originando retención de Na^+ .⁴

NERVIOS AFERENTES Y DOLOR

En el hombre, las PGE causan dolor cuando se inyectan por vía intradérmica, e irritan las mucosas de los ojos y las vías respiratorias. Estos efectos no son generalmente tan inmediatos e intensos como los causados por la bradicinina o la histamina, pero son más duraderos que los causados por los otros autacoides y se acompañan de hipersensibilidad e hiperalgesia. La PGE y la PGI_2 sensibilizan a las terminaciones nerviosas aferentes a los efectos de los estímulos químicos o mecánicos; la liberación de estas prostaglandinas durante el proceso inflamatorio sirve así de sistema de amplificación para el mecanismo del dolor.⁶

SISTEMA ENDOCRINO

Diversos tejidos endocrinos responden a las prostaglandinas. En ciertas especies la administración sistémica de PGE_2 aumenta la concentración circulante de ACTH, hormona de crecimiento, prolactina y gonadotrofinas; el último efecto parece involucrar un sitio de acción hipotalámico. Otros efectos incluyen la producción

de esteroides por las suprarrenales, la estimulación de la liberación de insulina, efectos tipo tirotrófina sobre la tiroides y efectos tipo LH sobre el tejido ovárico aislado, causando mayor secreción de progesterona del cuerpo lúteo. Este último efecto observado in vitro contrasta con el que es quizá el más notable de todos los efectos de las prostaglandinas sobre el sistema endocrino, es decir la luteólisis (inhibición de la producción y liberación de progesterona por el cuerpo amarillo del ovario). Esta propiedad corresponde en forma especial pero no exclusiva a la $PGF_{2\alpha}$.⁶

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se han hecho un gran número de observaciones sobre los efectos de las prostaglandinas en el SNC. Sin embargo, todavía no han surgido evidencias convincentes de un papel fisiológico en particular.⁶

La inflamación es la respuesta de los tejidos vivos a lesiones, que se desencadena a consecuencia del daño celular resultante. Es fundamentalmente un proceso patológico. El término cubre los cambios progresivos que ocurren cuando un tejido es dañado, pero no destruido, desde la lesión original hasta la cicatrización final. La inflamación es un proceso, no un estado.¹⁰ Los estímulos para provocar la respuesta, incluyen traumatismo mecánico (especialmente aplastamiento), radiación (térmica, UV, radiactiva), lesión química directa (productos químicos, cáusticos y corrosivos), organismos invasores (virus, bacterias, parásitos) y reacciones inmunológicas.¹ Los eventos básicos que siguen a esta diversidad de estímulos son similares. Los resultados finales de la inflamación son generalmente benéficos ya que permite, tanto como le sea posible, retornar al tejido lesionado a sus funciones normales. No obstante, un resultado benéfico no es siempre el caso, la inflamación puede dar lugar a una cicatrización fibrosa y especialmente cuando está involucrada la hipersensibilidad, la respuesta inflamatoria es, en sí misma la causa de mayor daño tisular.¹⁰

Se divide a la respuesta inflamatoria con base a su duración, en dos tipos, aguda y crónica. La inflamación aguda dura de horas a días, mientras que la crónica persiste por semanas o meses.¹⁰

INFLAMACION AGUDA

Los signos clásicos de una reacción inflamatoria aguda se señalan utilizando los términos de sus fundadores; los cuatro primeros atribuidos a Celsus (siglo I d. C.), el quinto a Galeno (siglo II) y son los siguientes: calor, rubor, dolor, tumor, pérdida de la función.¹⁸

Las principales características de la inflamación aguda se resumen como sigue:

Dilatación de los vasos sanguíneos en el área lesionada. Lo que da lugar a un aumento del flujo sanguíneo.¹⁹

Incremento de la permeabilidad en las paredes de los vasos sanguíneos a las proteínas. Formándose en el espacio extravascular un fluido rico en proteínas llamado exudado inflamatorio.²⁰

Migración de leucocitos de los vasos sanguíneos hacia el tejido lesionado.²¹

Para comprender lo que es la inflamación, no debe olvidarse que ésta es un *proceso* y no un estado, en el cual varios eventos son coordinados e interrelacionados, secuencialmente o simultáneamente.²²

CAMBIOS VASCULARES

La respuesta vascular en el sitio de lesión es fundamental en la reacción inflamatoria aguda. Sin un suministro adecuado de sangre, los tejidos no podrían montar una reacción inflamatoria.²³ La triple respuesta descrita por primera vez por Lewis (1927), es

usada frecuentemente como ejemplo del cambio vascular producido en la piel lesionada.⁸ Inmediatamente después de la lesión inicial recibida por el tejido hay vasoconstricción pasajera, pero va seguida de la respuesta invariable de vasodilatación local. La lesión de las células cebadas del tejido libera histamina.¹ Lo cual produce el inicio de la triple respuesta :

Primero los vasos sanguíneos por efecto directo de la histamina se dilatan y producen enrojecimiento dando lugar a una mancha roja localizada.⁶

Segundo, aparece una mancha de color rojo más vivo o Ullamaradau, debida a reflejos axónicos inducidos por histamina que causan vasodilatación indirecta.⁶ Los nervios sensitivos estimulados por la histamina mandan impulsos ortodrómicos y luego antidrómicos hacia otras ramas del propio nervio sensitivo (fig-2.1). Los impulsos ortodrómicos originan sensaciones de prurito, dolor o sensación de quemadura. Los impulsos antidrómicos producen vasodilatación secundaria, el enrojecimiento.¹

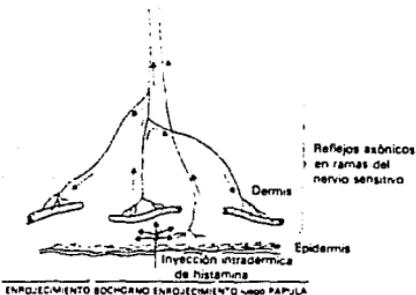


Figura 2.1 TRIPLE RESPUESTA PRODUCIDA POR LA HISTAMINA

Tercero, la histamina por acción directa aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, ampliamente dilatados en la zona de eritema, produciendo acumulación de líquido tisular; el edema local así originado se llama pápula o roncha.¹

VASOS SANGUINEOS

Arteriolas, capilares y vénulas de la microcirculación son los vasos sanguíneos principalmente involucrados en el proceso inflamatorio (fig-2.2). La dilatación de los vasos locales es



Figura 2.2

PLEXO CAPILAR. VASOS SANGUINEOS INVOLUCRADOS EN LA MICROCIRCULACION ARTERIOLAS, CAPILARES Y VENULAS.

característica de la inflamación aguda. Después de una breve contracción inicial, las paredes de las arteriolas se relajan para incrementar el flujo sanguíneo. En el caso de los capilares, que en estado normal solamente contienen plasma más no células rojas,

el término dilatación comprende la relajación de los esfínteres precapilares, que permite a los capilares llenarse de sangre.¹³ La estructura básica de los capilares consiste en una capa de células endoteliales, rodeada de una membrana base. Una característica importante de la pared vascular, (fig-2.3), es la existencia de uniones intercelulares entre las células endoteliales, estas

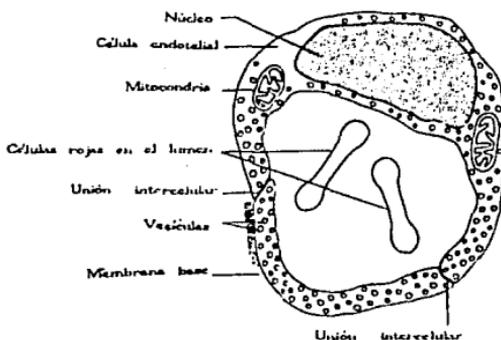


Figura 2.3 CORTE TRANSVERSAL DE UN CAPILAR COMO ES VISTO EN UN MICROSCOPIO ELECTRONICO. (28 000 AUMENTOS).

uniones están normalmente cerradas, pero durante el proceso inflamatorio se separan para producir espacios, los cuales se han visualizado mediante microscopia electrónica (fig-2.4). Estos espacios que se forman bajo la influencia de mediadores químicos de la inflamación, son las bases físicas del incremento de la permeabilidad de capilares y vénulas durante la inflamación.¹³

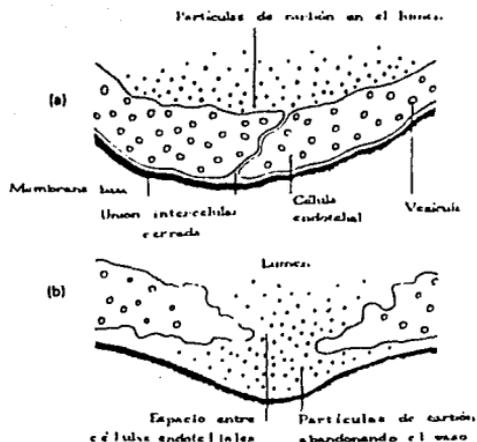


Figura 2. 4 PARED DE UN VASO SANGUINEO a) EN ESTADO NORMAL Y b) EN LA INFLAMACION. PARTICULAS DE CARBONO SE HAN INYECTADO PARA DEMOSTRAR EL CAMBIO EN LA PERMEABILIDAD.

FLUIDO Y EXUDADO TISULAR NORMAL

En la microvasculatura normalmente entra y sale fluido como resultado del balance de la presión hidrostática y la presión osmótica. Al final de la arteriola la alta presión hidrostática fuerza al fluido a salir al espacio intersticial tisular. Lo que da lugar a un incremento intravascular de la concentración plasmática de proteínas, con el consecuente aumento de la presión osmótica. El aumento de la presión osmótica hace entrar al fluido del espacio intersticial tisular a el vaso al final de la vénula (fig-2.5a). Normalmente los capilares permiten el movimiento libre

de agua, sales y solutos hasta de un peso molecular de 10,000 daltons. El movimiento de proteínas de mayor peso molecular está restringido y la restricción aumenta conforme aumenta el tamaño de la proteína. Habrá acumulación de un exceso de fluido tisular, si los vasos se vuelven más permeables a las proteínas, dando lugar a que no exista diferencia entre la presión osmótica del fluido tisular y del fluido sanguíneo, cesando el retorno de agua al final de la vénula (fig-2.5b). El aumento de la presión hidrostática dentro de los vasos sanguíneos durante la inflamación sin duda también contribuye a la formación del exudado.¹⁸

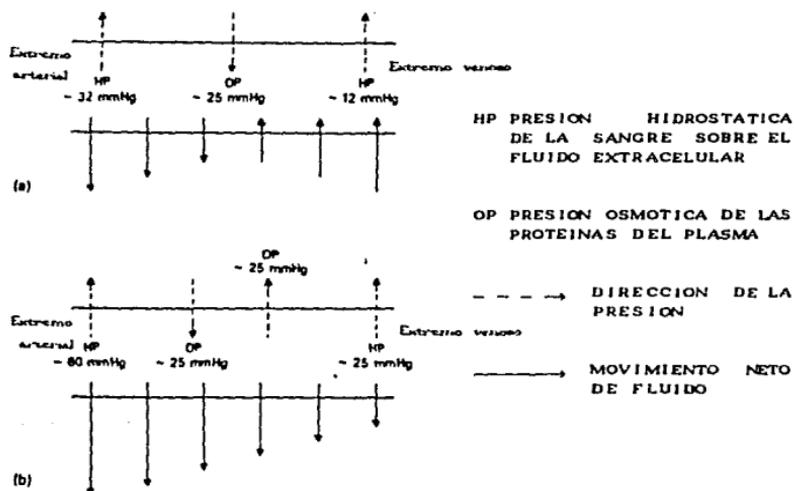


Figura 2.5 INTERCAMBIO DE FLUIDO A TRAVES DE LAS PEREDES DE LOS CAPILARES a) EN CONDICIONES NORMALES b) EN INFLAMACION AGUDA.

FLUIDO Y EXUDADO TISULAR DURANTE EL PROCESO INFLAMATORIO

Se ha explicado el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, de tal manera que permite el paso de proteínas de peso molecular mayor de 10,000 daltons e incluso de células, mediante dos rutas principales. Una mencionada con anterioridad es la formación de espacios entre las uniones de las células endoteliales de los vasos, los cuales se crean como resultado de la contracción de las células endoteliales por acción de la histamina. La otra ruta es a través de la destrucción de células endoteliales, pero sin ruptura de la membrana base (si la membrana base es dañada se producirá un exudado hemorrágico).^B

VASOS LINFATICOS

El drenado del exudado durante la inflamación aguda tiene lugar principalmente a través del sistema linfático. Los vasos linfáticos forman una extensiva red en prácticamente todos los tejidos del cuerpo (fig-2.6). Los vasos linfáticos terminales son de paredes delgadas formadas por células endoteliales y rodeadas por una membrana base, al igual que los vasos sanguíneos de la microcirculación. Los vasos linfáticos absorben el exudado de los tejidos y lo transportan a través de sus canales a vasos linfáticos colectivos y de éstos a otros de mayor tamaño hasta llegar al conducto torácico, el cual desemboca en las venas a la altura del cuello. Situados entre los vasos linfáticos terminales y el ducto torácico están los nodos linfáticos. (glándulas linfáticas). Parte de la función de los nodos es actuar como

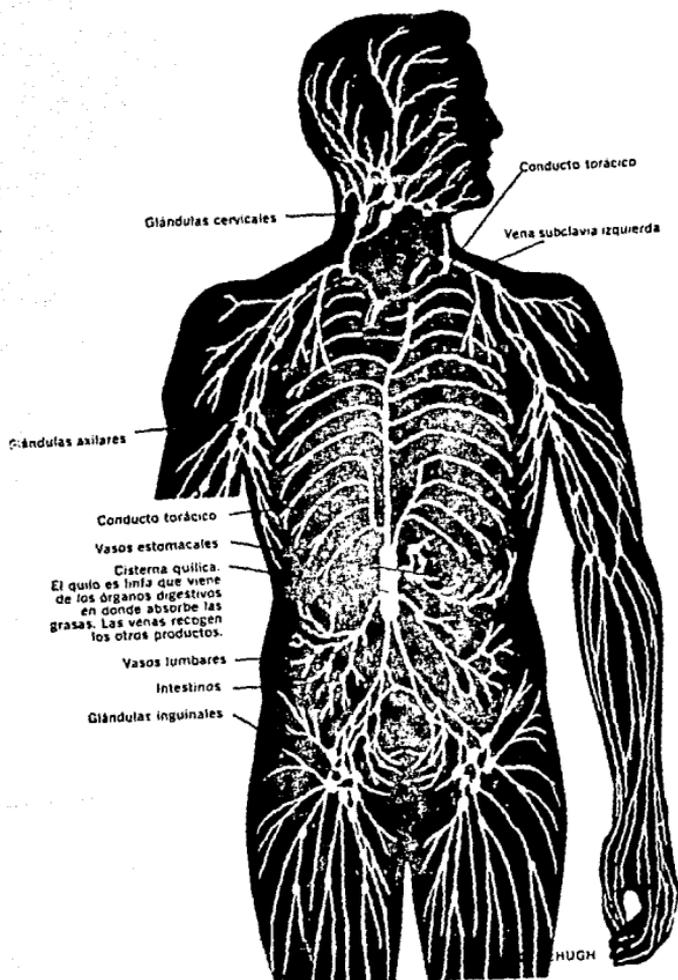


Figura 2. 6 EL SISTEMA LINFÁTICO

filtro de la linfa removiendo proteínas extrañas, partículas, bacterias, etc. y también inician respuestas inmunes.

En tejidos normales la función de los vasos linfáticos es drenar el fluido extracelular como se va formando, eventualmente lo retorna junto con las pocas proteínas que contenga a la sangre. En la inflamación aguda, la cantidad de linfa drenada está muy aumentada tanto en volumen como en contenido proteico. Las proteínas entran a los vasos linfáticos a través de espacios formados entre las células endoteliales adyacentes, de manera similar a como dejan los vasos sanguíneos.⁸

EVENTOS DE LOS LEUCOCITOS

Además de proteínas, el exudado inflamatorio contiene células, los principales tipos de leucocitos que contiene son neutrófilos y macrófagos.⁸ Los linfocitos participan más en procesos inflamatorios crónicos y en aquellos que tienen origen inmunológico.⁸ El componente celular del exudado está pronunciado en infecciones bacterianas y disminuido en lesiones de origen físico.⁸

MIGRACION DE LEUCOCITOS

Sabemos que como resultado de la vasodilatación inicial, el flujo sanguíneo es aumentado en el sitio de la lesión. Típicamente los componentes celulares de la sangre se encuentran en el centro del torrente sanguíneo, mientras que el plasma fluye periféricamente y adyacente a las paredes de los vasos.⁸ Con el

tiempo, la pérdida de plasma a través del endotelio, debido al incremento en la permeabilidad, causa disminución del flujo sanguíneo.¹⁰ Esto induce a la formación de agregados de eritrocitos de mayor masa que los leucocitos individuales. Entonces el agregado de eritrocitos asume la posición central del torrente y los leucocitos son desplazados a la periferia (marginación).¹¹ De manera que están en contacto con las superficies endoteliales. Pronto los leucocitos rodean por completo las superficies endoteliales (pavimentación) (fig-2.7).¹² Este proceso es observado únicamente durante la inflamación por lo que se asume que deben de ocurrir algunos cambios, que pueden abarcar : 1) Cambios en el leucócito de manera que se convierte en adhesivo; 2) El endotelio es alterado de algún modo, volviéndose adhesivo; 3) Se elaboran o precipitan sustancias con propiedades adhesivas.¹³ Los neutrófilos y monocitos se adhieren de una de estas 3 formas a las paredes del endotelio. Los linfocitos no se adhieren al endotelio.¹⁴

Una vez que los leucocitos se han adherido, atraviesan activamente la pared vascular, proceso conocido como emigración (fig-2.7). La microscopía electrónica permite observar que los leucocitos pasan entre las células endoteliales introduciendo un pseudópodo en las uniones intercelulares, entoces continúan con movimientos ameboides. No se requiere de espacios intercelulares para la emigración de leucocitos. Una vez atravesado el endotelio, los leucocitos penetran la membrana base y emigran con movimientos ameboides hacia el sitio del estímulo inflamatorio.¹⁵ En los

primeros días de la inflamación los neutrófilos son los que están en mayor número en el sitio de lesión, conforme pasa el tiempo lo son los macrófagos.³

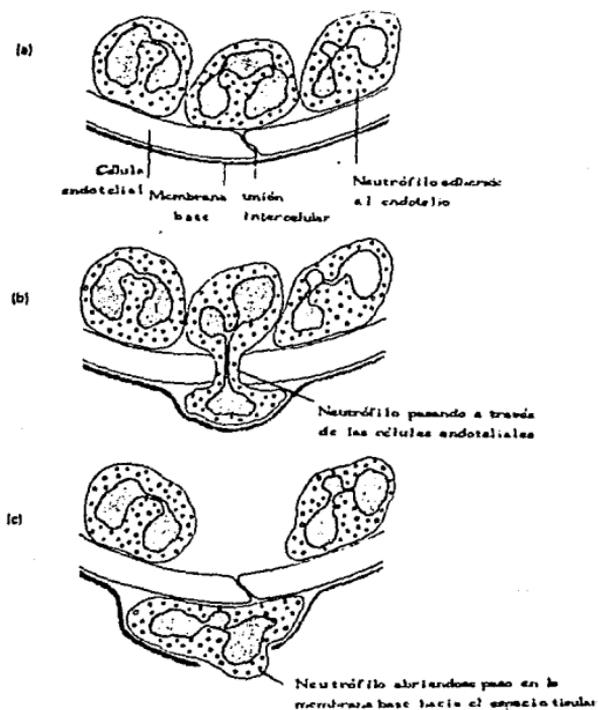


Figure 2.7 EMIGRACION DE LOS LEUCOCITOS EN LA INFLAMACION.
 a) MARGINACION Y PAVIMENTACION DE NEUTROFILIOS, b) Y
 c) ETAPAS EN LA EMIGRACION

QUIMIOTAXIS

Después de dejar los vasos sanguíneos los leucocitos se mueven en dirección del sitio de la lesión. Este movimiento dirigido es resultado de la quimiotaxis, que es el movimiento de las células a través de un gradiente de concentración.¹⁸

Prácticamente todas las clases de leucocitos son afectados por factores quimiotácticos en diferentes grados. Los neutrófilos y monocitos son los más reactivos a los estímulos quimiotácticos. Mientras que los linfocitos en general reaccionan pobremente. Algunos factores quimiotácticos afectan tanto a neutrófilos como a monocitos. Otros son selectivos para cada tipo de leucocito.¹⁹ Los factores quimiotácticos pueden ser productos bacterianos, extractos de los mismos neutrófilos, extractos de piel lesionada y factores derivados del plasma sanguíneo. En estos últimos uno de los más importantes es el complemento.²⁰ ²¹ La quimiotaxis es vital en la atracción de leucocitos al sitio de lesión tisular, sin los estímulos atractivos la distribución de los leucocitos en el tejido sería al azar.²²

Los neutrófilos migran rápidamente a través del gradiente quimiotáctico. Los monocitos lo hacen lentamente. Los neutrófilos contienen sustancias que atraen a los monocitos. Ambas características de los neutrófilos explican porque aparecen primero en el sitio de lesión que los monocitos. Los linfocitos sensibilizados también producen factores quimiotácticos para los monocitos de importancia en la inmunidad celular.²³

LEUCOCITOS INVOLUCRADOS EN LA INFLAMACION AGUDA

La morfología de las células involucradas en la inflamación aguda se muestra en la figura 2.8. Los neutrófilos son granulocitos que derivan de precursores específicos de la médula ósea. Son células terminales incapaces de divisiones posteriores. Su característica morfológica importante, aparte de sus núcleos con varios lóbulos, es la presencia en el citoplasma de dos tipos de gránulos, los gránulos azurofilicos y los gránulos específicos. Los primeros, que son lisosomas, contienen enzimas degradativas incluyendo fosfatasa, mieloperoxidasas, nucleasas, nucleotidasas, lisosima, catepsina, β -glucuronidasa, colagenasa, elastasa, calicreína y plasminógeno (precursor de plasmina o fibrolisina). Los gránulos específicos contienen lactoferrina y lisosima.¹⁸

Debido a su corto periodo de vida (3 a 4 días) los neutrófilos frecuentemente mueren en el sitio de la inflamación, con la consecuente liberación de sus enzimas lisosomales. Estas proceden a digerir tanto a los neutrófilos mismos (autólisis), como a las células tisulares muertas circundantes. También digieren la fibrina extravascular. La solubilización de escombros es el papel principal de los neutrófilos en inflamaciones estériles, como sucede en el caso de quemaduras leves. La otra función principal de los neutrófilos es atrapar, matar y digerir intracelularmente a bacterias patógenas, mediante el proceso conocido como fagocitosis. Este es de extrema importancia en las enfermedades infecciosas, donde los neutrófilos son la primera línea de defensa contra el invasor bacteriano. Los neutrófilos

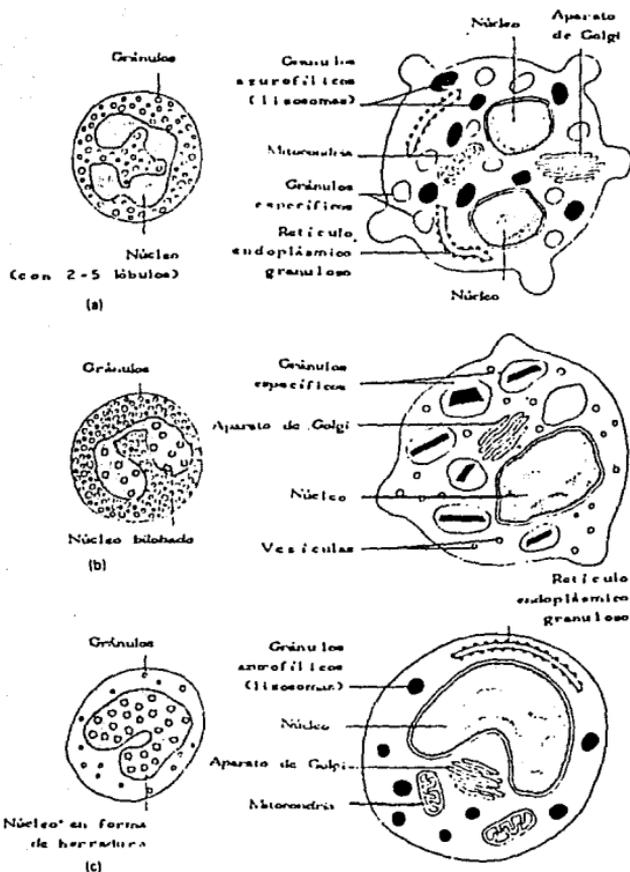


Figura 2.8 CELULAS INVOLUCRADAS EN LA INFLAMACION AGUDA. EN CADA CASO SE MUESTRA LA IMAGEN COMO SE VE A LA IZQUIERDA EN MICROSCOPIO NORMAL Y A LA DERECHA EN MICROSCOPIO ELECTRONICO.

a) NEUTROFILO b) EOSINOFILO c) MONOCITO

además contienen y liberan, una sustancia llamada pirógeno endógeno que es en parte responsable del desarrollo de fiebre durante la inflamación aguda.⁸

Algunas veces en vez de los neutrófilos, son los eosinófilos los que se encuentran en las áreas de inflamación, particularmente en infecciones por helmintos y reacciones de hipersensibilidad, como por ejemplo en el asma alérgica. Además de las otras enzimas, los gránulos de los eosinófilos contienen enzimas que degradan algunos mediadores de la inflamación tales como la histamina.⁸

El otro leucocito importante en la inflamación aguda es el macrófago. Los monocitos son más voluminosos que los neutrófilos, contienen un núcleo voluminoso, contorsionado, y gránulos en su citoplasma. Los monocitos salen de la circulación y en el tejido se desarrollan pasando a macrófagos. Los macrófagos tienen un periodo de vida mayor al de los neutrófilos, y además, sí poseen habilidad de dividirse en el sitio de inflamación. Su resistencia al medio ácido producido en la inflamación contribuye a su supervivencia. Los macrófagos pueden digerir un mayor número de sustancia que los neutrófilos, incluyendo eritrocitos decadentes, escombros y fragmentos de células tisulares y masas de fibrina.⁸

FAGOCITOSIS

El proceso de fagocitosis comienza con la ingestión del organismo o partícula en el citoplasma, la membrana de la célula fagocítica engloba al organismo hasta formar una vesícula llamada

fagosoma (fig-2.8). Los gránulos del citoplasma del neutrófilo se fusionan con la membrana del fagosoma y vacían su contenido, proceso conocido como degranulación. Las enzimas y otros agentes liberados llevan a cabo la muerte y digestión de microorganismos. Profundos cambios metabólicos ocurren en la célula después de la ingestión y son incremento de la glicólisis, aumento del consumo de oxígeno e incremento de la utilización de glucosa por la ruta hexosa monofosfato. La habilidad de respirar anaeróticamente es importante para los neutrófilos debido a que muchas veces tienen que estar en ambientes anaeróbicos, tales como el interior de un absceso. #

Enzimas y otros constituyentes de los lisosomas pueden ser liberados hacia el exterior del neutrófilo como resultado de la muerte de la célula o por efecto secundario de la fagocitosis. Los componentes liberados son útiles en la digestión de restos tisulares y además son fuente de mediadores de la inflamación. Pero a la vez son perjudiciales porque también producen destrucción tisular, particularmente importante en ciertas reacciones de hipersensibilidad mediadas por el complejo antígeno-anticuerpo. La liberación externa del contenido lisosomal durante la fagocitosis sin la muerte del neutrófilo ocurre por dos caminos. El primero se ha descrito con el término Ueregurgitación durante la comida¹¹ e indica la liberación externa accidental que se produce cuando hay degranulación antes de que esté completamente cerrada la membrana del fagosoma (fig-2.9b). El segundo método denominado Uendocitosis reversa¹², sigue a la unión

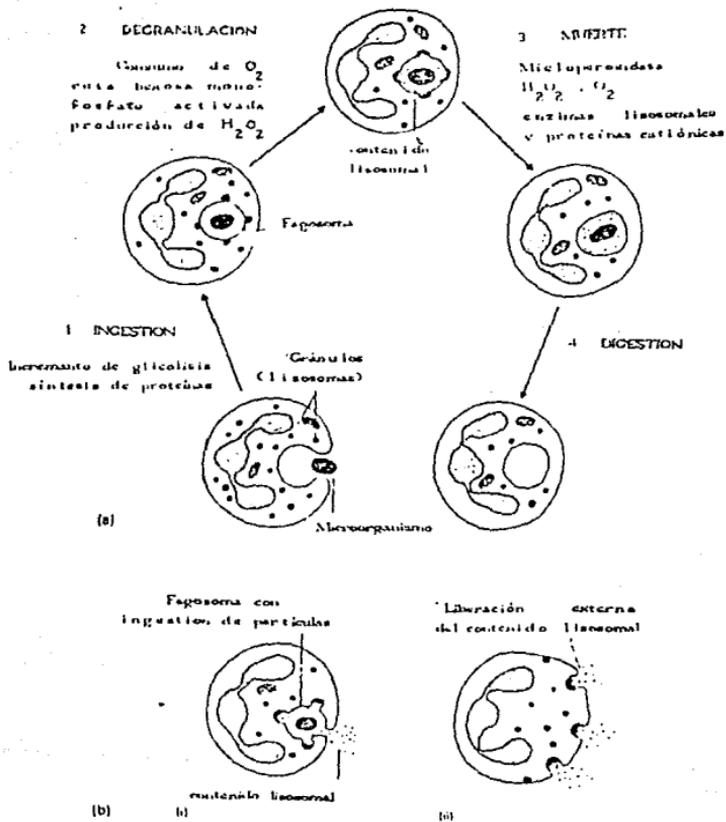


Figura 2. 9 a) ETAPAS EN LA FAGOCITOSIS POR NEUTROFILOS
 b) MECANISMOS DE LIBERACION DEL CONTENIDO LISOSOMAL
 DEL NEUTROFILO 1) REGURGITACION DURANTE LA COMIDA
 11) ENDOCITOSIS REVERSA.

del complejo antígeno-anticuerpo a la superficie del neutrófilo en los sitios receptores Fc. El cambio producido en la membrana puede producir que los lisosomas se fusionen con ella con la consecuente descarga de su contenido al exterior. Entre las enzimas liberadas hay algunas que dañan al tejido conectivo, como lo son la elastasa y la colagenasa.¹⁸

Un buen ejemplo de inflamación aguda producida por la liberación de enzimas lisosomales a partir de neutrófilos muertos ocurre en las articulaciones en los ataques artríticos agudos de la gota. La gota es el resultado de hiperuricaemia. Los cristales de urato monosódico se depositan en y alrededor de articulaciones donde son tomados por neutrófilos. Los cristales de urato son capaces de formar puentes de hidrógeno con los fosfolípidos de la membrana del fagosoma, el cambio producido rompe la membrana y libera su contenido lisosomal al citoplasma de la célula. El neutrófilo muere rápidamente y permite a las enzimas entrar en contacto con las articulaciones, donde les producen daño e inician intensos ataques de inflamación aguda.¹⁹

MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION

Hemos visto que importantes eventos vasculares y celulares siguen a la lesión tisular, vasodilatación, aumento de la permeabilidad y migración de leucocitos. Evidentemente deben existir etapas de unión entre la aparición de la lesión y la estimulación de los cambios vasculares; tal unión es proporcionada

por los mediadores químicos de la inflamación. Estos son sustancias frecuentemente distribuidas en todas partes del cuerpo de una manera inactiva o secuestrada y son liberadas o activadas en el sitio de la inflamación. Pueden actuar directa o indirectamente sobre los vasos sanguíneos, o pueden ser quimiotácticos para los leucocitos. Después de su liberación son inactivados con rapidez localmente, característica importante en el control del proceso inflamatorio. Muchas de estas sustancias, especialmente las cininas y el complemento, están relacionadas por una serie de interacciones que tienden a amplificar sus efectos (retroalimentación positiva). Es necesario un control sobre el proceso inflamatorio que ponga un límite a las reacciones desencadenadas y que cuide cualquier activación espontánea del proceso cuando no es requerido. Fallas en el control da lugar a condiciones patológicas. ⁸

HISTAMINA

Esta amina vasoactiva es particularmente importante en la iniciación y primeras etapas de la inflamación aguda. Está ampliamente distribuida en los tejidos, en los mastocitos, basófilos y plaquetas. Sus principales acciones farmacológicas son la contracción del músculo liso, la dilatación de los vasos sanguíneos y el incremento de la permeabilidad vascular por formación de espacios entre las células endoteliales. En los cambios inflamatorios frecuentemente se pueden observar dos fases principales (fig-2.10); una inmediata, pero transitoria, donde hay

un incremento en la permeabilidad, seguida de un periodo latente de duración variable, que da paso a la segunda fase caracterizada también por un aumento de la permeabilidad y migración de leucocitos. En estos casos los efectos inmediatos generalmente debidos a la histamina, se pueden evitar con la administración de antihistamínicos. Pero los efectos de la fase siguiente no son alterados.¹⁸

La histamina es inactivada con rapidez después de su liberación por acción de la histaminasa o por acetilación.¹⁸

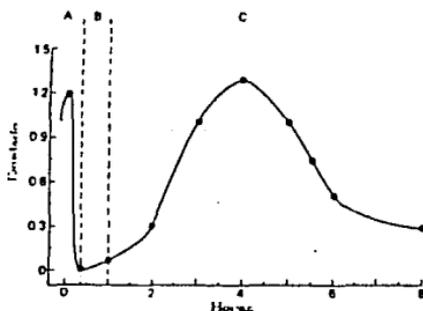


Figura 2. 18 CAMBIOS EN LA PERMEABILIDAD EN LA INFLAMACION AGUDA
 A: FASE INMEDIATA, MEDIADA POR HISTAMINA O 5-HIDROXI
 TRIPTAMINA B: PERIODO DE LATENCIA C: FASE
 RETARDADA, MEDIADA POR CININAS Y PROSTAGLANDINAS.

CININAS

Las cininas son polipéptidos biológicamente activos. Se producen por la acción de enzimas llamadas calicreínas, sobre el precursor de cininas denominado cininógeno, proveniente de la

fracción α_2 -globulina del plasma. La cinina mejor conocida es la bradicinina, un nonapéptido. Produce contracción lenta del músculo liso, vasodilatación, aumento de la permeabilidad por formación de espacios intercelulares, dolor, reflejo axónico y posiblemente marginación y emigración de leucocitos. Es un importante mediador de la fase prolongada de la inflamación (fig-2.10).¹ ^B

Las enzimas calicreinas están presentes en el plasma en forma de precursores inactivos, precalicreinas, que son activados después de lesión tisular por una β -globulina conocida como factor Hageman y específicamente por fragmentos derivados de éste. Las enzimas cininasas rompen a las cininas e impiden así su acumulación. ^B

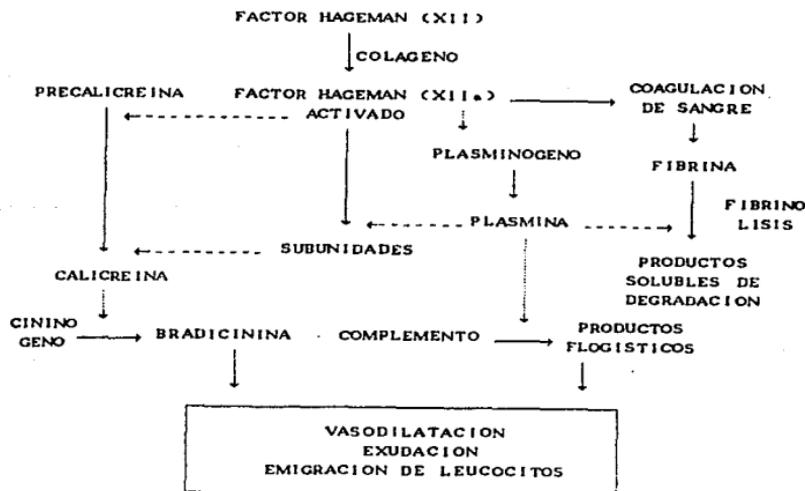


Figura 2.11 CAMINOS DE PRODUCCION DE MEDIADORES DE LA INFLAMACION.

PLASMINA

La plasmina es una enzima importante. Su precursor, plasminógeno existe normalmente en la sangre y en los lisosomas fagocíticos. Es activado por el factor Hageman, por enzimas bacterianas y por elementos tisulares como el endotelio. Interviene en la fibrinólisis; interactúa con el factor Hageman, el cual en su turno activa la precalicreina que da lugar a la síntesis de cinina. Además actúa sobre el complemento conduciendo a la generación de factores quimiotácticos y flogísticos (fig-2.11).⁸

FACTOR HAGEMAN

El factor Hageman es un componente central del proceso inflamatorio. sus acciones son la coagulación de la sangre, la conversión de precalicreina a calicreina. Activa al complemento para producir fragmentos flogísticos.

El resultado final es la producción de varias sustancias vasoactivas y quimiotácticas, que aumentan la permeabilidad vascular, la formación de exudado y la migración de leucocitos. El papel central del factor Hageman se ilustra en la figura 2.11.⁸

COMPLEMENTO

El sistema del complemento juega un papel importante tanto en la respuesta inmune como en la respuesta inflamatoria. El sistema consiste de nueve componentes proteicos (C₁, C₂, C₃, etc; sus correspondientes formas activadas se indican: C₁, C₂, etc). Varios componentes del complemento son enzimas que actúan una sobre otra

en secuencia, el resultado es esencialmente, un mecanismo de amplificación, generando efectos relativamente grandes, a partir de estímulos leves. Los siguientes componentes del complemento y fragmentos tienen importantes papeles en la inflamación (fig-2.12):¹⁸

C₂-cinina, fragmento generado a partir del componente C₂, con propiedades de vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular.¹⁸

C₃, el componente de mayor concentración en la sangre, cuando se une a la superficie de una bacteria promueve la fagocitosis.¹⁸

Durante la secuencia de activación del complemento, son desprendidos pequeños fragmentos a partir de los componentes C₃ y C₅, que son llamados C_{3a} y C_{5a}. Son anafilotoxinas, sustancias que causan liberación de histamina a partir de mastocitos. La que a su vez produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad. C_{5a} es un factor quimiotáctico para neutrófilos.¹⁸

Un complejo activo de tres componentes del complemento, conocido como C₅₆₇ es producido. Es un factor quimiotáctico para neutrófilos.¹⁸

La unión de los componentes activados del complemento a una membrana celular produce una perforación mortal a la célula.¹⁸

La activación del complemento se efectúa por dos vías: la clásica y la alternativa. La primera se activa mediante la formación del complejo antígeno-anticuerpo. La segunda se activa por proteínas séricas, polisacáridos y endotoxinas.¹⁸

Otros estímulos que activan al complemento, son ciertas

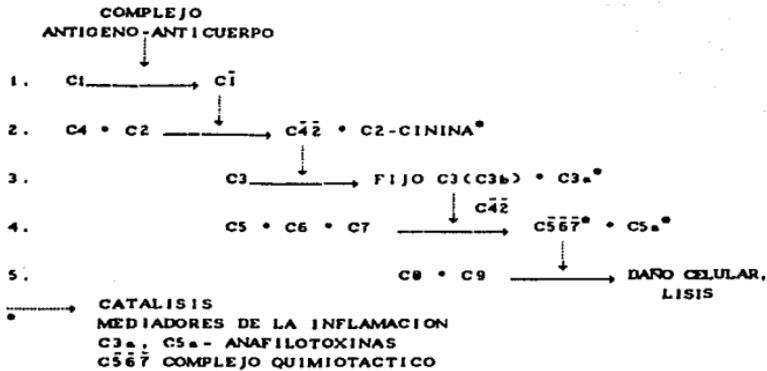


Figura 2.12 ACTIVACION DEL COMPLEMENTO POR LA VIA CLASICA.

enzimas proteolíticas como la plasmina y la trombina. Las enzimas liberadas de los lisosomas de los neutrófilos muertos también pueden activar al complemento. Esto es, se inicia un ciclo de autoprolongación de la emigración de los leucocitos: Los leucocitos entran en el área de lesión tisular y mueren in situ liberando enzimas lisosomales, las que después activan al complemento, dando lugar a productos vasoactivos y quimiotácticos que incrementan la emigración de otros leucocitos.¹⁰

La activación del complemento y su contribución al mantenimiento de la inflamación es benéfica en algunas ocasiones, por ejemplo en infecciones agudas; pero es muy dañina, debido al daño tisular que causa, en otras ocasiones, como lo son la glomerulonefritis, artritis reumatoide, fiebre reumática, alergias a fármacos, etc.¹⁰

PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas son un importante grupo de mediadores de la respuesta inflamatoria. Su papel *in vivo* está soportado en el efecto antiinflamatorio de fármacos tipo aspirina. A pesar de esta evidencia del papel de las prostaglandinas en la inflamación, el conocimiento de los efectos específicos inflamatorios de varias prostaglandinas aún es incompleto.³ Se ha observado un efecto sinérgico entre la bradicinina y las prostaglandinas. Se conoce que las primeras estimulan la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membranas celulares, por acción de fosfolipasas liberadas de lisosomas de neutrófilos.^{4 5}

El papel de las prostaglandinas en el proceso inflamatorio es resumido como sigue:

CAMBIOS VASCULARES: Prostaglandinas de las series E y F son potentes vasodilatadores. Sus efectos son predominantes sobre arteriolas y, a diferencia de la histamina, su acción vasodilatadora es de larga duración (alrededor de 10 horas, mientras que la de la histamina es de unos minutos). Este efecto es probablemente secundario al incremento inducido de prostaglandinas en el flujo sanguíneo debido a la vasodilatación. Las prostaglandinas no aparecen en el inicio de la respuesta inflamatoria, median la inflamación en su fase retardada (fig-2.10). La sustancia de reacción lenta de anafilaxia, una mezcla de LTC₄ y LTD₄, es otro mediador de la permeabilidad vascular. Es sintetizada y liberada de los mastocitos en ciertas reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo asma. Sus efectos son de acción prolongada.^{6 7}

QUIMIOTAXIS: Los productos de lipoxigenasa (HETE) y los de ciclooxigenasa (HHT) son quimiotácticos para leucocitos PMN, particularmente eosinófilos. El leucotrieno B₄ es una sustancia quimiotáctica muy potente. La enzima lipoxigenasa que genera a los leucotrienos no es sensible a los fármacos tipo aspirina, por ende, concentraciones de estos fármacos que suprimen la formación de prostaglandinas, en general no reducen la migración celular. A concentraciones mayores, habitualmente se observa una supresión de la migración celular, pero no parece estar involucrada una inhibición de la lipoxigenasa.⁶

DOLOR: Las prostaglandinas tienen la capacidad de sensibilizar a los receptores del dolor a la estimulación mecánica y química. Producen hiperalgesia. La prostaglandina E₁ puede potenciar marcadamente el efecto doloroso producido por la bradicinina (otro ejemplo del sinergismo entre las prostaglandinas y la bradicinina).⁶

FIEBRE: Hay evidencias de que la elevación de la temperatura corporal está mediada por la liberación de prostaglandinas.⁶

Es importante conocer, que aparte de los efectos pro-inflamatorios, de ciertas prostaglandinas (PGE₁ y PGE₂), éstas también pueden producir efectos antiinflamatorios a altas concentraciones. Esta acción puede ser mediada por el incremento intracelular de AMPc en neutrófilos, lo que impide la degranulación de los mismos. Por último, se ha visto que los efectos de las prostaglandinas dependen del balance entre sus efectos opuestos en la respuesta inflamatoria.⁶ □

LINFOCINAS

Los linfocitos sensibilizados producen una variedad de productos biológicamente activos, llamados linfocinas. Sus principales efectos son la acumulación y activación de macrófagos. Son de especial importancia en la hipersensibilidad de tipo retardado y en la inflamación crónica.¹⁰

LEUCOCITOS COMO FUENTE DE MEDIADORES

La liberación del contenido lisosomal de los leucocitos provee una fuente de varios mediadores de la inflamación:

Proteasas lisosomales, entre ellas la plasmina, generan fragmentos del complemento, como las anafilotoxinas C_{3a} y C_{5a}, por acción directa en C₃ y C₅. C_{5a} estimula más liberación del contenido lisosomal mediante endocitocis reversa.

Los lisosomas de neutrófilos contienen calicreína, que genera bradicinina a partir del cininógeno.

Proteínas catiónicas, que causan la degranulación de los mastocitos liberando histamina, etc.

Los neutrófilos son fuente de fosforilasa, enzima requerida para la liberación de prostaglandinas en los tejidos, y también pueden sintetizar por sí mismos prostaglandinas.¹¹

PLAQUETAS COMO FUENTE DE MEDIADORES

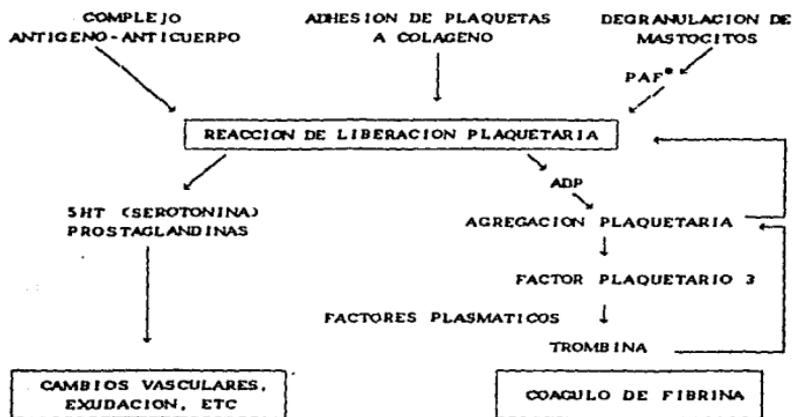
Las plaquetas son los elementos celulares más pequeños en la sangre. Se encuentran en concentraciones de $2-4 \times 10^5$ por μl . Poseen un papel central en la coagulación de la sangre y

hemostasia, así como cambios patológicos en la circulación, como en la trombosis.⁸

Los gránulos de las plaquetas contienen una gran variedad de sustancias que actúan como mediadores de la inflamación y además pueden sintetizar por sí mismas prostaglandinas. Son una fuente importante de PGE_1 y PGE_2 . También contienen sustancias que participan en el proceso de coagulación: Trombosteina, con actividad contráctil; Factor plaquetario III, promueve la agregación plaquetaria; Factor plaquetario IV, con actividad antiheparina, lo que facilita la coagulación; antiplasmina, retrasa la disolución del coágulo. Los gránulos α de las plaquetas son lisosomales, contienen enzimas proteolíticas y sustancias catiónicas que pueden incrementar la permeabilidad. Otros gránulos llamados cuerpos densos, contienen ADP y serotonina.⁸

La liberación de las sustancias activas a partir de las plaquetas, ocurre cuando éstas se han adherido a superficies extrañas, como cuando el colágeno es descubierto por daño tisular. El contenido del gránulo es expulsado al exterior en la reacción de liberación por plaquetas. El ADP liberado causa agregación de plaquetas. El agregado formado produce un cambio en el cual las plaquetas se fusionan y liberan su contenido, esta liberación estimula una agregación de plaquetas todavía mayor (fig-2.13). De esta manera se obtiene la formación de un coágulo.⁸

El mecanismo de coagulación se inicia por el factor Hageman en contacto con colágeno (fig-2.11). La formación de trombina, enzima coagulante, requiere del factor plaquetario III así como de



* PAF - FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS

Figura 2.13 PAPEL DE LAS PLAQUETAS EN LA INFLAMACION

otros factores plasmáticos (fig-2.13). La trombina por sí misma actúa sobre las plaquetas para producir mayor agregación.¹⁸

Aparte del colágeno, trombina y ADP existen otros estímulos que activan a las plaquetas, y son: los complejos antígeno-anticuerpo, las plaquetas contienen receptores Fc que les permite unirse a los complejos y liberar su contenido; el Factor de activación plaquetario (PAF), proveniente de la degranulación de basófilos y mastocitos; tromboxano A_2 y PGE_2 , estimulan la agregación de plaquetas.¹⁸

En resumen las plaquetas producen una variedad de mediadores importantes de la inflamación, así como también participan en el proceso de coagulación.¹⁸

INFLAMACION CRONICA

Hasta este momento, el proceso inflamatorio ha sido descrito en términos de reacción inmediata a lesiones, que da lugar a la inflamación aguda. Las reacciones agudas son vistas cuando el estímulo inflamatorio es transitorio, como en traumas físicos, quemaduras e infecciones microbiológicas que son erradicadas rápidamente por las fuerzas defensivas del cuerpo. La respuesta aguda está caracterizada principalmente por cambios vasculares y formación de exudado. Los leucocitos que participan en la reacción aguda son principalmente neutrófilos y macrófagos. En contraste, la inflamación crónica resulta a partir de estímulos lesivos que son persistentes, frecuentemente por semanas o meses, dando lugar primordialmente a reacciones proliferativas (fibroblásticas) en lugar de reacciones sólo exudativas. La proliferación de los fibroblastos es una manifestación del proceso de reparación, el cual ocurre simultáneamente con el proceso inflamatorio crónico, mientras que en el agudo es secuencial. Las reacciones inflamatorias crónicas son caracterizadas, también por acumulación de leucocitos, principalmente macrófagos y linfocitos y algunas veces células plasmáticas. Por ello, el exudado de leucocitos en la inflamación crónica es denominado mononuclear para distinguirlo del polimorfo nuclear agudo.⁸

Es importante mencionar que durante la inflamación crónica también son válidos los mecanismos ya estudiados que dan lugar a los cambios vasculares, migración de leucocitos y fagocitosis. La

diferencia radica en el tipo de leucocitos que emigran predominantemente y en cuanto al proceso de fagocitosis la ingestión puede ser facilitada por anticuerpos. ^B

La inflamación crónica puede surgir por dos caminos. En uno sigue a la inflamación aguda, en el otro es crónica casi desde el comienzo. La transición de aguda a crónica se da cuando la respuesta inflamatoria aguda no puede ser resuelta, debido tanto a la persistencia del agente lesivo como a alguna interferencia en el proceso de cicatrización. Existen algunas causas por las cuales la inflamación crónica es iniciada como el proceso primario. Con frecuencia son estímulos lesivos de menor toxicidad en comparación a los que inician la inflamación aguda. Tres grupos principales pueden identificarse: ^B

Infecciones persistentes, por ciertos microorganismos intracelulares como el bacilo de la tuberculosis. ^B

Exposición prolongada a material inanimado no degradable, por ejemplo silicosis. ^B

Enfermedades autoinmunes. Bajo ciertas condiciones, reacciones inmunes son montadas en contra del propio tejido del individuo. En estos casos, el autoantígeno provoca una perpetuación de la reacción inmunológica que resulta en varios desordenes inflamatorios crónicos, como es el caso de la artritis reumatoide, la tiroiditis crónica y muchos más. ^B

El tipo de inflamación crónica que nos interesa revisar es la producida por estímulos autoinmunes. Comenzaremos con un breve estudio de los mecanismos inmunes que producen daño tisular y a

continuación se verá la autoinmunidad. Finalmente estudiaremos con detalle el proceso patológico en la artritis reumatoide.

MECANISMOS INMUNES QUE DAN LUGAR A LESION TISULAR

Las respuestas inmunes, humoral y celular, a antígenos de origen endógeno o exógeno pueden producir reacciones perjudiciales para los tejidos, lo que recibe el nombre de reacciones de hipersensibilidad. La hipersensibilidad, puede ser a un antígeno exógeno, homólogo o autónomo. Existen cuatro tipos de hipersensibilidad: ^B

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I (TIPO ANAFILACTICO)

Caracterizada por la reacción del antígeno con el anticuerpo (IgE) previamente unido a un mastocito o basófilo, provocando su degranulación y liberación de aminas vasoactivas que producen una inflamación aguda. Puede ser sistémica o local. Una anafilaxia sistémica en minutos puede causar la muerte. ^B

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II

Se desarrollan anticuerpos contra antígenos de la superficie celular. Los cuales al unirse a las células facilitan su lisis por activación del complemento o facilita la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos efectuada por las células K (fig-2.14). ^B

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III

Es mediada por formación de complejos antígeno-anticuerpo que se depositan en los tejidos y vasos sanguíneos y activan al complemento, las fracciones liberadas atraen a polimorfos. El daño tisular es causado por la liberación de las enzimas lisosomales.¹³

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV

El daño tisular se produce por inmunidad celular. Ya sea por acción directa de los linfocitos T sensibilizados (citotoxicidad mediada por células) o porque éstos liberan linfocinas que atraen a los macrófagos los que se encargan del daño.¹⁴

AUTOINMUNIDAD

Las respuestas inmunes contra el propio tejido reciben el nombre de autoinmunidad y se llevan a cabo tanto por la producción de anticuerpos como por mediación celular. Los mecanismos de daño tisular que están involucrados con respuestas autoinmunes son la hipersensibilidad de tipo II, III y IV.¹⁵ Es posible distinguir dos categorías principales de trastornos autoinmunes y son órgano específicos y no-órgano específicos.¹⁶ En el primero se involucran antígenos específicos para el órgano o tejido en el que el trastorno ocurre. Un ejemplo son los trastornos en el estómago, tiroides, piel. El segundo abarca reacciones inmunes contra antígenos que están presentes o se liberan en la circulación o están ampliamente distribuidos en los tejidos, como IgG y DNA, las lesiones de esta clase no son restringidas a un sólo órgano y con

frecuencia están asociados con el tejido conectivo, por ejemplo artritis reumatoide y lupus erimatoso sistémico. Los trastornos órgano específicos son hipersensibilidades del tipo II y IV, mientras que los no-órgano específicos son del tipo III y IV.¹⁸

Normalmente el individuo es incapaz de desarrollar una respuesta inmune contra su propio tejido, se encuentra en un estado de tolerancia propia. Se explica esta tolerancia mediante dos teorías que no son mutuamente excluyentes sino complementarias. En una se propone que durante la maduración de los linfocitos, existe una fase durante la cual, el contacto con los antígenos resulta en la muerte de los linfocitos (delación clonal). De esta forma, si el linfocito encuentra antígenos propios en sus primeras etapas de maduración, va a ser eliminado. La teoría propone además, que el contacto de los linfocitos B con el antígeno, no los elimina, son capaces de expresar los receptores para el antígeno pero no puede ser activado para formar anticuerpos. La otra teoría, llamada supresión de linfocitos autorreactivos, sugiere que linfocitos autorreactivos están presentes normalmente y la tolerancia propia es mantenida por un mecanismo activo cuya función es la supresión de tales linfocitos; efectuada por células supresoras (linfocitos T supresores) o mediante factores supresores en el suero. Este concepto difiere del anterior en que se cree que los linfocitos autorreactivos tiene capacidad inherente de activación, si no son checados por los mecanismos supresores.¹⁹

La pérdida de la tolerancia propia, formación de

autoanticuerpos, se ha explicado por varios mecanismos, los de mayor interes son los siguientes:^B

Modificación del propio antígeno.

Reacciones cruzadas producidas por antígenos externos.

Anormalidades en la regulación de la respuesta inmune.

Liberación de antígenos normalmente secuestrados debido a daño tisular.

ARTRITIS REUMATOIDE

Se ha sugerido que el proceso etiológico y patológico en la artritis reumatoide es iniciado por la formación de anticuerpos IgG contra un antígeno desconocido (fig-2.14 y 15), tal vez un agente infeccioso. Cuando los anticuerpos IgG formados se combinan con el antígeno que les dió origen, se producen cambios conformacionales en la porción Fc alterando la molécula IgG. La aparición de nuevos determinantes resulta en la terminación a la tolerancia de la propia IgG y enciende el estado para la formación de anticuerpos anti-IgG, *factor reumatoide* (fig-2.15). El factor reumatoide es una inmunoglobulina del tipo IgM principalmente, se encuentra en la circulación. Pero también existen del tipo IgG, IgA e IgE. En las articulaciones sólo existe el factor reumatoide tipo IgG y es éste el que causa su daño.^{BB}

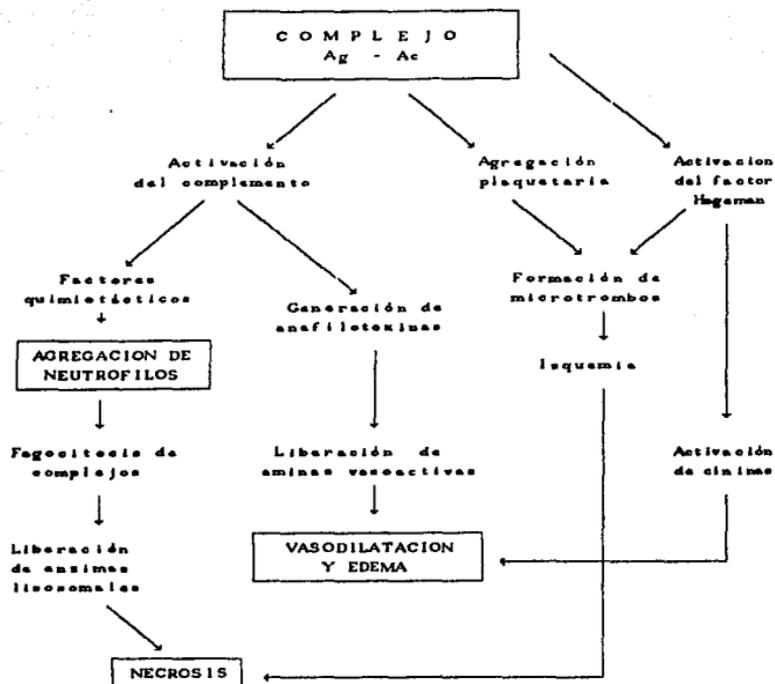


Figura 234 ESQUEMA DE LA PATOGENESIS DE LA LESION TISULAR MEDIADA POR EL COMPLEJO INMUNE. LAS CONSECUENCIAS MORFOLOGICAS SE ENCUENTRAN EN CUADROS.

El factor reumatoide IgG es formado in situ por células plasmáticas infiltradas en el líquido sinovial. Es aquí en donde el factor reumatoide, debido a que es a la vez antígeno y

anticuerpo, reacciona consigo mismo dando lugar a la formación de un complejo Ag-Ac (fig-2.15). El que al precipitar, activa al complemento, los fragmentos desprendidos del complemento,

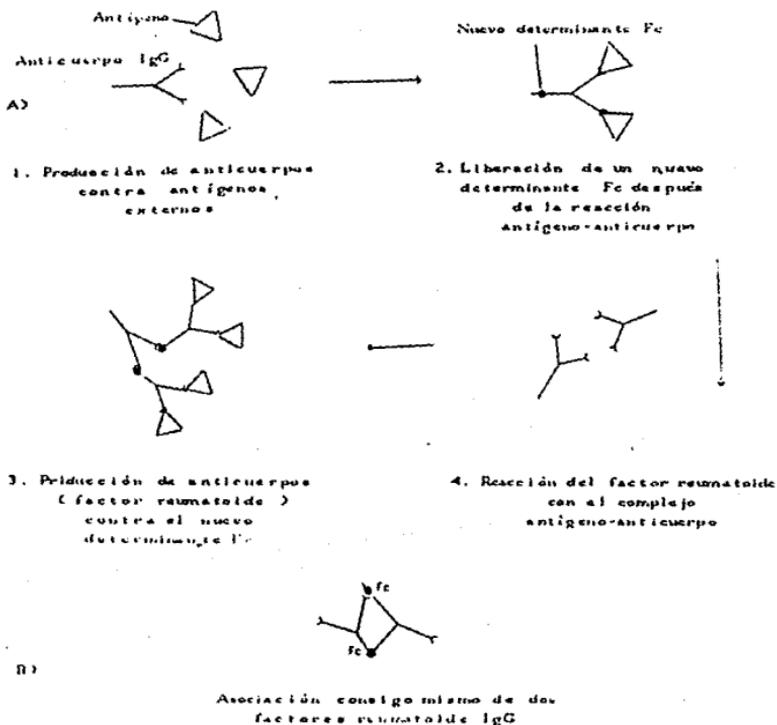


Figura 25 a) ETAPAS EN LA PRODUCCION DEL FACTOR REUMATOIDE.
 b) ASOCIACION CONSIGO MISMO DE DOS MOLECULAS DE FACTOR REUMATOIDE, IgG.

incrementan la permeabilidad vascular (C3a y C5a), y atraen a los leucocitos polimorfonucleares. Estos cuando llegan al sitio fagocitan el complejo produciendose la liberación de sus enzimas por los mecanismo ya estudiados. Las enzimas proteasas liberadas causan la necrosis del cartilago articular, de las paredes vasculares (necrosis fibrinoide), del colágeno y elastina. Las fosfolipasas liberadas permiten la síntesis de las prostaglandinas, lo que perpetua al proceso inflamatorio (fig-2.17). El

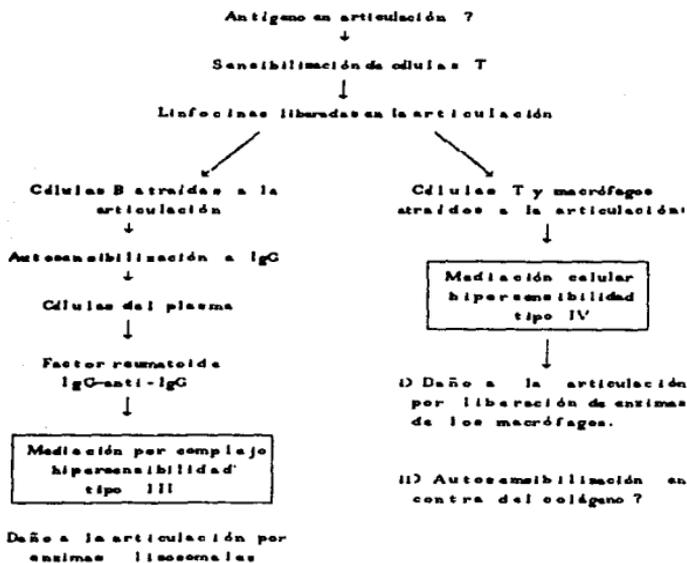


Figura 2.16 POSIBLE ETIOLOGIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

complejo inmune también produce la agregación de plaquetas (ver pag. 53) y la activación del factor Hageman. Las plaquetas son fuente importante de prostaglandinas, y el factor Hageman puede activar al complemento el que a través de neutrófilos provoca la síntesis de prostaglandinas, todo esto provoca la continuación del proceso inflamatorio. Los microtrombocitos formados por la agregación plaquetaria y la iniciación de la coagulación, también contribuyen a la lesión tisular por la producción local de isquemia (fig-2.18). Todo el proceso recién descrito corresponde al mecanismo de daño tisular inherente a la hipersensibilidad de tipo III (reacción de Arthus). ¹³ ¹⁴

Además de la hipersensibilidad de tipo III, también la hipersensibilidad de tipo IV, esta involucrada en el proceso reumatoide artrítico (fig-2.14). El proceso comienza con la sensibilización de los linfocitos T, por un antígeno desconocido, o que puede ser el colágeno. El colágeno una vez que ha sido dañado o simplemente puesto en contacto con el sistema inmune se convierte en un inmunógeno para las células T. Estos linfocitos producen necrosis tisular directamente o mediante la liberación de linfocinas que atraen a macrófagos, los cuales producen el daño (hipersensibilidad de tipo retardado). ¹³ ¹⁴

La inflamación persistente, independientemente de su causa, da lugar a la proliferación de granulación en el tejido, que invade al cartilago articular y causa una incesante destrucción de las articulaciones. ¹³ ¹⁴

Los fármacos anti-reumáticos son utilizados en el tratamiento de varios trastornos reumáticos. El más paralizante y deformante de éstos, es la artritis reumatoide.²⁰

Los principales objetivos de la terapia química son supresión de la inflamación y la remisión de la enfermedad. El dolor articular que es frecuentemente el principal interés del paciente, es aliviado con el logro de estos objetivos.⁶ Un tratamiento exitoso logra el alivio del dolor y anquilosamiento, mantiene la movilidad y previene la deformidad.²⁰

Los fármacos utilizados en la artritis reumatoide pueden ser clasificados como agentes antiinflamatorios, agentes inductores de remisión y agentes inmunosupresores (citotóxicos).⁷

Los fármacos de primera elección son los fármacos antiinflamatorios no esteroides. Los cuales no poseen un efecto fundamental de supresión o de remisión de la enfermedad en el proceso de la artritis reumatoide, pero actúan directamente sobre el proceso inflamatorio, que como se vió en el capítulo 2, causa por sí mismo gran destrucción articular y produce hiperalgesia. Los fármacos de segunda elección son los agentes inductores de remisión constituidos por antimaláricos, penicilamina y compuestos de oro. Tienen actividad de inmunomoduladores. Por último los fármacos de tercera elección son los agentes inmunosupresores, tales como metotrexato, azatioprina y ciclofosfamida.¹⁴

AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

Los fármacos antiinflamatorios alivian los síntomas y signos de la inflamación pero no alteran significativamente el curso natural de la artritis reumatoide.⁷

SALICILATOS

Los salicilatos son efectivos y valiosos. Han demostrado ser superiores a un placebo y presentar efectos antiinflamatorios y analgésicos.⁷

Un incremento de sangre en heces es comunmente observado por el uso de salicilatos, sin importar la ruta de administración. El contacto directo de las partículas de la aspirina con la mucosa puede causar erosiones gástricas superficiales y sangrado. También los salicilatos pueden agravar úlceras pépticas. Los trastornos gastrointestinales, una queja común, puede disminuir tomando el fármaco con las comidas y por el uso de antiácidos.⁷

En pacientes con asma o con pólipos nasales puede presentarse reacciones de hipersensibilidad que se manifiesta por broncoconstricción y choque. Tales reacciones son mediadas por leucotrienos. La aspirina está contraindicada en pacientes con hemofilia.⁸

Los signos de toxicidad tales como zumbido, sordera, hiperventilación deben ser cuidadosamente monitoreados especialmente en pacientes de edad avanzada.⁷

FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

Los fármacos antiinflamatorios no esteroides proporcionan una terapia alternativa a los salicilatos. La efectividad de estos fármacos es comparable con la de los salicilatos, y son mejor tolerados en algunos casos.⁷

Los fármacos antiinflamatorios no esteroides, al igual que la aspirina, inhiben la síntesis de prostaglandinas y son antiinflamatorios y analgésicos.⁷ Generalmente son efectivos en reducir la inflamación y dolor articular. Son rápidamente absorbidos del sistema digestivo y comienzan a aliviar los síntomas en una hora. Cuando son utilizados regularmente en un periodo prolongado, reducen el anquilosamiento y pueden restituir o mejorar la función de la articulación si ésta ha sido deteriorada. Efectos colaterales comunes son náuseas, indigestión, alteración de la función intestinal. Sin embargo, el potencial de la mayoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroides para irritar el estómago es inferior que el de la aspirina.²⁰

Con pocas excepciones, la mayoría de Los fármacos antiinflamatorios no esteroides están libres de efectos adversos severos. El mayor daño que pueden ocasionar es sangrado en el estómago o duodeno. Deben de ser evitados por personas que han sufrido de úlceras peptídicas.²⁰

La mayoría no son recomendados durante el embarazo o lactancia. Precauciones también deben ser tomadas para personas con anomalías del riñón o hígado; o con una historia de hipersensibilidad a otros fármacos.²⁰

Los fármacos antiinflamatorios no esteroides pueden también alterar la coagulación normal de la sangre y son prescritos con precaución a personas con trastornos de sangrado o para quien este tomando fármacos que reducen la coagulación de la sangre. Uno de los primeros fármacos antiinflamatorios no esteroides, la fenilbutazona, puede causar efectos adversos serios. Puede lesionar la habilidad de la médula osea para producir las células de la sangre. En Inglaterra la fenilbutazona es solo prescrita para la espondilitis anquilosante y se realizan exámenes sanguíneos regularmente.²⁰

La tabla 3-1 contiene las familias de fármacos, según su estructura química, que integran el grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroides con ejemplos de fármacos individuales importantes.

CORTICOSTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS

Los corticosteroides con actividad antiinflamatoria son los glucocorticoides, los que tienen actividad mineralocorticoide son ineficaces, y los corticoides que tienen ambas capacidades ejercen muchos efectos secundarios indeseables.¹

Los glucocorticoides tienen extensos efectos porque ellos influyen sobre las funciones de la mayor parte de las células corporales.⁸ Son clasificados como fármacos antiinflamatorios debido a que no alteran significativamente el curso natural de la enfermedad. Apesar de su impresionante supresión inicial de los síntomas y signos de la inflamación, continúa la destrucción del

hueso y del cartilago aunque la inflamación haya disminuido.⁸

TABLA 3-1. FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

FAMILIA	FARMACOS CARACTERISTICOS
DERIVADOS DEL ACIDO ANTRANILICO	MECLOFENAMATO SODICO
DERIVADOS DE INDOL	INDOMETACIONA
DERIVADOS DE ACIDO PROPIONICO	IBUPROFEN, FENOPROFEN, NAPROXEN, FENBUFEN
PIRAZOLONAS	FENILBUTAZONA
ACIDO PIRROLEALCANOICO	TOLMETIN
SULFOXIDO	SUNDILAC

SE HA CONVENIDO DENOMINAR FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES, A TODOS AQUELLOS DIFERENTES A LOS SALICILATOS.

El uso prolongado, aun a dosis bajas, conduce a muchos efectos indeseables, agudos e incapacitantes. Su uso en enfermedades crónicas como la artritis reumatoide es justificable en muy pocos casos.⁷ En consecuencia, por regla general se reservan para los trastornos más graves, como en las manifestaciones agudas extraarticulares, pericarditis o trastornos oculares por ejemplo o durante periodos de exacerbación. Sólo se usan cuando otros tratamientos resultan ineficaces y tan pronto como sea posible se cambia el tratamiento. Un de los fármacos más utilizado de este grupo es la prednisona.^{4 7}

Los corticoides reducen la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, a través de la inhibición de la

fosfolipasa A. Los corticosteroides son inmunosupresores únicamente a altas dosis, el equivalente de 40 a 60 mg por día de prednisona. A esta dosis en un periodo de 2 semanas, puede reducir significativamente la activación del complemento in vivo. A la dosis frecuentemente utilizada de la artritis reumatoide de 10mg por día o menos, los corticosteroides no tienen efecto inmunosupresivo.⁴

AGENTES INDUCTORES DE REMISION

Estos agentes se dan a pacientes con artritis reumatoide definida, quienes han tenido sinovitis activa persistente, con la esperanza de inducir una remisión parcial o completa.⁷ La reducción de los síntomas clínicos comunmente toma de 1 a 3 meses.⁴ Estos fármacos son frecuentemente usados en el curso temprano de la artritis reumatoide antes de daño articular permanente. También se puede dar a pacientes que tiene mucho tiempo con la enfermedad y que presentan sinovitis grave. Cuando se administran estos fármacos, la aspirina o fármacos antiinflamatorios no esteroides pueden ser continuados. Los agentes inductores de la remisión son compuestos de oro, penicilamina y antimaláricos.⁷

El oro es más utilizado como agente inicial de remisión. Si no hay una mejora clínica después de un curso estandar de oro, se da al paciente un tratamiento con penicilamina, nuevamente si no hay mejora clínica se utiliza un antimalárico.⁷

COMPUESTOS DE ORO

Las dos sales de oro más utilizadas son auriotiomalato sódico y auriotioglucosa sódica.⁷ Se cree que el oro ejerce su efecto a nivel de los monocitos o macrófagos. Las sales de oro reducen la función fagocítica de células mononucleares adheridas en cultivos tisulares, también reducen la migración de monocitos, la expresión de IgG y de receptores Cs.¹⁴ Ugai et al. mostraron que a las concentraciones farmacológicas utilizadas, el oro inhibe la habilidad de los monocitos de realizar la función accesoria celular necesaria para que los linfocitos inicien su acción.¹⁴ El oro también ha mostrado inactivar al primer componente del complemento, C1.¹⁴ Se cree que el oro es mucho más efectivo de lo que son los antimaláricos.¹⁴ Sus efectos colaterales incluyen disturbios digestivos, erupción cutánea. Ocasionalmente producen daño al riñón, el cual desaparece si se detiene el tratamiento. También puede suprimir la producción de células de la sangre en la médula ósea, por esta razón, exámenes sanguíneos son efectuados periódicamente.²⁰

PENICILAMINA

Su eficacia terapéutica es comparable a las sales de oro. Se da a pacientes que no respondieron a las mismas.⁷ Lipsky mostró que la penicilamina probablemente suprime directamente las funciones de las células T.¹⁴ Puede producir alteración renal, fiebre medicamentosa, síndromes autoinmunitarios y problemas hematológicos.⁸

ANTIMALÁRICOS

Los antimaláricos son los más débiles del grupo. Los trabajos iniciales mostraron que los antimaláricos ejercían su efecto a través de la inhibición de la liberación de prostaglandinas o de las enzimas lisosomales, la concentración a lo que esto ocurre está en el rango suprafarmacológico.¹⁴ Salmeron y Lipsky han sugerido en cambio que los antimaláricos inhiben la proliferación de linfocitos y la producción de inmunoglobulinas por interferencia con la elaboración de un producto de los macrófagos, posiblemente la interleucina 1, IL-1.¹⁴

El uso prolongado de estos fármacos está restringido por el riesgo de ceguera provocado por la degeneración irreversible de la retina.⁷

AGENTES INMUNOSUPRESORES

Estos agentes son reservados para pacientes que han tenido una enfermedad progresiva y severa y que no ha respondido a los fármacos antiinflamatorios y a los inductores de remisión, debido a la agudeza de sus efectos colaterales.⁷

Los efectos colaterales de éstos fármacos son depresión de la médula ósea, con leucopenia severa; infección, especialmente de microorganismos oportunistas, esterilidad y un aumento en el riesgo de neoplasia. Por su potencial mutagénico, la contracepción debe ser recomendada cuando se están utilizando.⁷

Los fármacos inmunosupresores que han sido utilizados en la

artritis reumatoide incluyen a los alquilantes, ciclofosfamida y clorambucil; al antagonista de la purina, azatioprina, y al antagonista del folato, metotrexato.⁸

En la tabla 3-2 se encuentra un resumen de los fármacos antirreumáticos mencionados, indicando cuales aparecen en el diccionario de especialidades farmacéuticas 36^a edición mexicana (1990)

TABLA B-2. AGENTES EMPLEADOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE Y OTROS TRASTORNOS ANTI-REUMATICOS.

FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS		
SALICILATOS		ASPIRINA *
FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES	FENAMATOS	MECLOFENAMATO SODICO *
	DERIVADOS DE INDOL	INDOMETACINA *
	DER. DE AC PROPIONICO	IBUPROFEN *
		FENOPROFEN †
		NAPROXEN *
		FENBUFEN *
	DER DE PIRAZOLONA	FENILBUTAZONA *
	AC PIRROLE-ALCANOICO	TOLMETIN *
	OXICAMA	PIROXICAM *
CORTICOIDES		PREDNISOLONA *
AGENTES INDUCTORES DE REMISION		
COMPUESTOS DE ORO	AURIOTIOMALATO SODICO	†
	AURIOTIOLUCOSA SODICA	†
PENICILAMINA		†
ANTIMALARIOS	HIDROXICLOROQUINA	†
	CLORQUINA	*
AGENTES INHUNOSUPRESORES		
	AZATIOPRINA	*
	CICLOFOSFAMIDA	*
	CLORAMBUCILO	*
	6-MERCAPTOPURINA	*
	METOTREXATO	*

† NO SE ENCUENTRA EN EL DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS 36ª EDICION MEXICANA (1970). * SI ESTA EN EL MISMO DICCIONARIO.

Los padecimientos reumáticos tienen como característica común que el cuerpo monta un ataque inmunológico en contra de su propio tejido.³⁴ El ataque abarca músculos, tendones, articulaciones, huesos o nervios.⁴

La forma más común de reumatismo es la artritis reumatoide.⁴ Hay muchas variantes de artritis reumatoide, todas caracterizadas por sinovitis y artritis, con inflamación no supurativa. Estas incluyen: artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, síndrome de Felty, reumatismo palindrómico, síndrome de Sjögren, artritis sorriática, artritis asociada con trastornos gastrointestinales, y artritis asociada con agammaglobulinemia. Todas estas variantes tienen características diferentes a la forma clásica de la enfermedad.³ Otros ejemplos de padecimientos reumáticos son lupus eritematoso sistémico, escleroderma, poliomiocitis, y dermatomiocitis.³⁴

Los trastornos reumáticos son difíciles de definir y de diagnosticar. Hace 50 años los médicos solo reconocían unos cuantos tipos. Actualmente, se distinguen entre más de 100 síndromes reumatoides de varios tejidos.³⁴

La osteoartritis, no es un trastorno reumático en sí, pero puede ser tan devastador como la artritis reumatoide y además ambas comparten algunas características en la fármaco-terapia.³⁴

Tanto el dolor como la destrucción tisular de los padecimientos reumáticos resultan de la inflamación aguda y de un desconocido proceso reumático que puede ser más que un ataque inmunológico.³⁴

Los padecimientos reumáticos así como la osteoartritis están ampliamente difundidos en la población. La artritis reumatoide afecta a todos los grupos raciales, en todas las regiones del mundo. Estas enfermedades producen incapacitación total o parcial en un gran número de personas, y en los mejores casos únicamente provocan dolor e incomodidad crónicos.⁴ La artritis reumatoide además, tiende a ocasionar deformación permanente.⁴ Obliga a un reposo total en cama durante sus ataques agudos.³⁴ Esta dolencia ocasiona grandes pérdidas de jornadas de trabajo.⁴ La artritis reumatoide es una enfermedad paralizante y deformante. Tanto la artritis reumatoide como osteoartritis son enfermedades devastadoras.³⁴

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es un enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, que afecta principalmente a las articulaciones y en algunos casos otros órganos y tejidos a través de todo el cuerpo. Más específicamente, el padecimiento es caracterizado por una sinovitis proliferativa no supurativa, que con el tiempo da lugar a la destrucción del cartilago articular y a una artritis progresiva discapacitante.³

Tal vez el padecimiento reumático mejor conocido, que los

fármacos antiinflamatorios no esteroides son designados para tratar es la artritis reumatoide. Cerca de 2.1 millones de americanos están afectados, según la fundación de artritis en Atlanta. De los cuales, 1.5 millones son mujeres y 600,000 hombres.³⁴

La destrucción articular en la artritis reumatoide ocurre con diferente rapidez en diferentes pacientes. Los doctores pueden tratar del 50 al 75% de tales pacientes con fármacos antiinflamatorios no esteroides como única terapia química.³⁴

La terapia física y ocupacional ayuda a mantener las articulaciones móviles y a fortalecer los músculos asociados. Un balance adecuado de la contractura muscular evita la deformación de las articulaciones. Puede ser necesario consejo psicológico, así como un completo descanso en cama durante ataques severos de la enfermedad.³⁴

Como ya se mencionó en el capítulo tres, cuando los pacientes no responden a los fármacos antiinflamatorios no esteroides, se utilizan los fármacos inductores de remisión o los inmunosupresores. Los pacientes deben tomar estos medicamentos, durante un periodo de 4 a 9 meses para ver si pueden ser tolerados o si funcionan.³⁴

ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

La artritis reumatoide juvenil consiste de varios síndromes distintos. Tres grupos principales se han identificado y dependen,

de si atacan pocas articulaciones, muchas articulaciones o si tiene efectos sistémicos y se denominan padecimiento pauciarticular, poliarticular y sistémico respectivamente.⁷

La artritis reumatoide juvenil afecta a niños menores de 16 años, aumentando la incidencia entre 1 y 3 años.⁸ La fundación de artritis estima que 71,000 niños menores de 16 años están afectados, 61,000 de los cuales son niñas.³⁴

El tratamiento es el mismo que para la artritis reumatoide, apoyándose en los fármacos antiinflamatorios no esteroides, terapia física y educación. Conforme se desarrolla la enfermedad se pueden hacer cambios en la terapia química si es necesario. Hay un consenso especial en evitar la deformidad articular y asegurar un crecimiento normal, porque los pacientes están creciendo, son niños. Por esta razón, los esteroides orales no se dan por periodos prolongados, aunque las inyecciones de éstos aplicados directamente en las articulaciones pueden ayudar en casos severos. Los doctores difieren, en si los compuestos de oro son verdaderamente efectivos en los trastornos juveniles.³⁴

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La espondilitis anquilosante, un trastorno que ha recibido muchos nombres, incluyendo espondilitis reumatoide, y padecimiento Marie-Strümpell, es un padecimiento inflamatorio crónico usualmente progresivo que involucra las articulaciones de la espina y de los tejidos blandos adyacentes. Las articulaciones

sacroiliacas están siempre afectadas. Comúnmente ocurre afección de las articulaciones de la cadera y de los hombros. Las articulaciones periféricas son afectadas menos frecuentemente. La enfermedad afecta predominantemente a hombres jóvenes y comienza con mayor frecuencia en la tercera década. Una gran asociación se ha encontrado entre este padecimiento y el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Las características clínicas de este padecimiento son marcadamente diferentes de aquellas de la artritis reumatoide.⁷

La espondilitis anquilosante también puede causar uveítis, que es una inflamación del iris del ojo. La fundación de la artritis, estima que 318,000 americanos la padecen, de los cuales 229,000 son hombres. El tratamiento incluye fármacos antiinflamatorios no esteroides. Los fármacos inductores de remisión y los inmunosupresivos parecen ser inefectivos.³⁴

OSTEOARTRITIS

La osteoartritis es la causa más común de incapacitación crónica.¹⁹ También es llamada padecimiento articular degenerativo. La fundación de la artritis estima que 15.8 millones de americanos padecen osteoartritis, de los cuales 11.7 millones son mujeres.³⁴

La osteoartritis involucra la destrucción del cartilago y un crecimiento excesivo del hueso en las articulaciones, aparentemente a partir de procesos que intentan reparar el deterioro normal.³⁴

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Signos leves de osteoartritis pueden aparecer entre las edades de 10 y 30 años, y casi todas las personas tienen tales cambios articulares a los 70 años. La ocurrencia de la osteoartritis como enfermedad depende tanto de, con que rapidez el proceso se desarrolle en un individuo, como de si aparecen dolor y endurecimiento articular. La mucho mayor incidencia en las mujeres permite a varios doctores pensar que las hormonas esteroides pueden estar involucradas.³⁴

El tratamiento incluye la misma terapia física de la artritis reumatoide, así como del uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroides. Pero además se administran fármacos músculo relajantes que ayuden a disminuir el dolor muscular debido al estado de rigidez provocado por el daño articular.³⁴

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Un padecimiento reumatoide que puede afectar cualquier o todos los tejidos del cuerpo es lupus eritematoso sistémico. Basados en los descubrimientos de algunos epidemiologistas la fundación de la artritis ha estimado que hay 131,000 pacientes con lupus erimatoso sistémico en los Estados Unidos Americanos. De los cuales 117,000 son mujeres.³⁴

Los síntomas varían ampliamente. El lupus erimatoso sistémico puede parecerse a muchas efermedades. Algunos síntomas son inespecíficos, tales como fatiga crónica, fiebre que viene y se va, dolor articular, glándulas hinchadas y un sentimiento general

de estar mal. En periodos la enfermedad se agudiza y en periodos se quita. Los pacientes frecuentemente reconocen una aparición de fatiga crónica, como un aviso de un nuevo ataque.³⁴

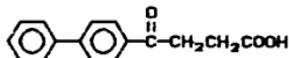
Otros síntomas más dramáticos son episodios sicóticos y ataques parecidos a los del gran mal epiléptico. El riñón es un órgano muy susceptible de ataque. La mitad de las muertes provocadas por lupus eritematoso sistémico se debe a afecciones del riñón.³⁴

El tratamiento es similar al de la artritis reumatoide, pero modificado a los casos individuales. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides son efectivos contra la fiebre, dolor articular, pericarditis y pleuritis. Las úlceras de la boca y varios tipos de erupciones cutaneas pueden responder a la cloroquina o hidroxicloroquina. Los ataques agudos del riñón, anemias que abarcan varios tipos de células de la sangre, síntomas siquiátricos, requieren de dosis altas de esteroides orales o inyectados como prednisona o metilprednisona. Estos ataques agudos también se han tratado con azatoprina, ciclofosfamida y metotrexato, con o sin esteroides.³⁴

El Fenbufén es un medicamento antiinflamatorio no esteroide de reciente creación. No posee sólo actividad antiinflamatoria, sino que es además analgésico y antipirético. Es un agente tipo aspirina efectivo y útil. Con un menor grado de irritación gástrica que la aspirina.

QUIMICA

El Fenbufén o ácido γ -oxo-(1,1'-bifenil)-4-butanoico, es un derivado del ácido propanoico. Su fórmula estructural es la siguiente:



Es un ácido orgánico. Otros derivados del ácido propanoico son: Ibuprofén, naproxén, fenoprofén, flurbiprofén, indoprofén, ketoprofén y suprofén.⁶

FARMACOCINETICA

El Fenbufén se absorbe rápidamente después de su administración oral en el hombre. La rapidez, pero no el grado de

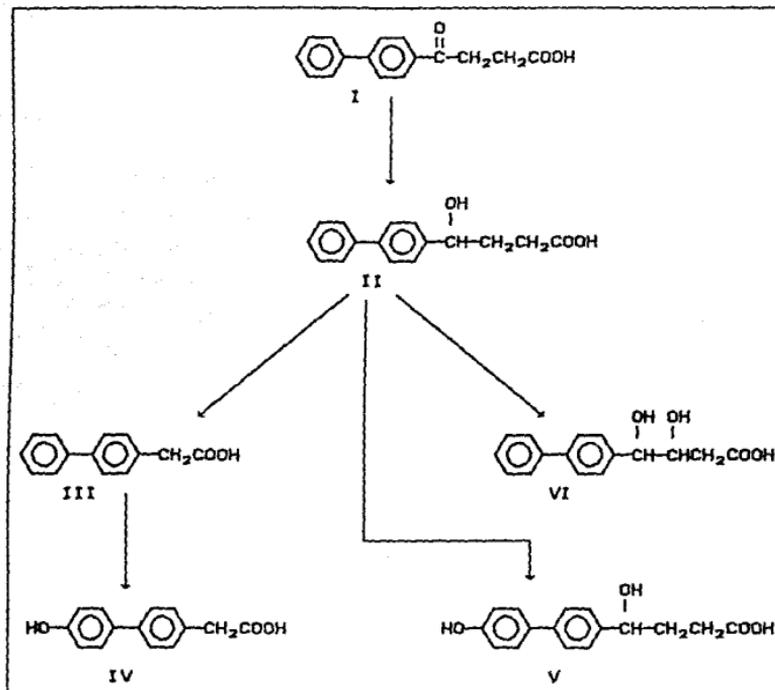
absorción, depende de la presencia de alimentos en el estómago. Se absorbe por lo menos en un 78%. La concentración plasmática máxima del Fenbufén más metabolitos se alcanza en 2 horas. A este tiempo el Fenbufén representa únicamente el 11% de estas sustancias. 5

El Fenbufén y sus metabolitos circulantes se unen altamente a las proteínas plasmáticas (más del 90%). Pero a los niveles terapéuticos mostró muy poco efecto o ninguno sobre la unión a las proteínas plasmáticas de otros fármacos comunmente utilizados. 5

Sólo pequeñas cantidades de Fenbufén y sus metabolitos penetran los componentes celulares de la sangre. Similarmente solo trazas de Fenbufén y sus metabolitos fueron observados en la leche materna. Sin embargo cantidades significativas de Fenbufén, ácido γ -hidroxi(1,1'-bifenil)-4-butanoico y el ácido(1,1'-bifenil)-4-acético fueron medidas en el fluido sinovial de pacientes artríticos. 5

El Fenbufén se metaboliza rápida y extensamente en el hombre. Chiccarelli et al. aislaron 5 metabolitos y proponen la ruta metabólica que aparece en la figura 5-1. El metabolismo se da por reducción del grupo carbonilo, hidroxilación de la cadena alifática y el anillo aromático y por β -oxidación a través de la ruta por la que los ácidos grasos son metabolizados. Tanto el Fenbufén como sus metabolitos el ácido γ -hidroxi-(1,1'-bifenil)-4-butanoico, y el ácido (1,1'-bifenil)-4-acético, son los principales componentes en sangre, si no es que los únicos. Los 3 presentan actividad antiinflamatoria *in vivo*. Pero sólo el ácido

Figura 5.1 Ruta metabólica para el Fenbufén.



I ácido γ -oxo-(1,1'-bifenil)-4-butanoico (FENBUFEN)

II ácido γ -hidroxi-(1,1'-bifenil)-4-butanoico

III ácido (1,1'-bifenil)-4-acético

IV ácido 4'-hidroxi(1,1' bifenil)-4-acético

V ácido γ ,4'-dihidroxi(1,1' bifenil)-4-butanoico

VI ácido eritro, eritro, β , γ -dihidroxi(1,1' bifenil)-4-butanoico

(1,1'-bifenil)-4-acético inhibe la síntesis de prostaglandinas *in vitro*. El metabolito mayoritario es el ácido 4'-hidroxil-(1,1'-bifenil)-4-acético (IV), que puede postularse como un metabolito final de la hidroxilación aromática y β -oxidación.²⁵

La mayor parte del Fenbufén y sus metabolitos es eliminada por la orina (del 36 al 63%). Menos del 9% se excreta en las heces. Indicando casi completa absorción.²⁵

La administración concomitante de Fenbufén y ácido acetilsalicílico resultó en el descenso de las concentraciones séricas del Fenbufén y sus metabolitos.²⁵

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El Fenbufén es un antiinflamatorio efectivo en los diferentes modelos experimentales de inflamación en animales, tanto por vía de administración parental como oral. En general es menos potente que la indometacina, más que el ácido acetilsalicílico y similar a la fenilbutazona. Posee una alta eficacia analgésica y una amplia duración de la acción antiinflamatoria y analgésica.²³

Puede causar erosiones gastrointestinales (gástrica, duodenal e intestinal) en animales de experimentación.²³

Uno de los metabolitos principales del Fenbufén, ácido (1,1'-bifenil)-4-acético, es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas *in vivo* e *in vitro* en una variedad de tejidos estudiados. El Fenbufén por sí mismo fue desprovisto de esta actividad inhibitoria de síntesis de prostaglandinas, el Fenbufén

no fue capaz de suprimir la síntesis de prostaglandinas *in vitro*, a pesar de que interactúa con las prostaglandinas en otras formas. Estos resultados, unidos con el hecho de que solamente el ácido (1,1'-bifenil)-4-acético mostró actividades farmacológicas cuando fue aplicado localmente, llevan a la conclusión de que el ácido (1,1'-bifenil)-4-acético es el principio responsable de la actividad antiinflamatoria del Fenbufén.³³

De esta manera el mecanismo de acción antiinflamatorio del Fenbufén, se efectúa por supresión de la transformación de araquidonato en PGE₂ y PGF₂ a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, previa biotransformación del Fenbufén al ácido (1,1'-bifenil)-4-acético.³³

El Fenbufén parece ser un pro-fármaco. Su inhabilidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas directamente cuando está en el estómago antes de su biotransformación al ácido (1,1'-bifenil)-4-acético, probablemente ayuda a su baja toxicidad gastrointestinal en humanos y animales.³³

La evidencia farmacológica indica que el Fenbufén puede ser un fármaco antiinflamatorio, analgésico y antipirético altamente efectivo y clínicamente útil.³³

El Fenbufén inhibe la agregación plaquetaria inducida por colágeno, sin requerir la conversión metabólica en ácido (1,1'-bifenil)-4-acético. El mecanismo de esta inhibición parece ser independiente del sistema araquidonato-tromboxano, así como de la liberación de serotonina, o de la inhibición de la actividad de la fosfodiesterasa. El ácido (1,1'-bifenil)-4-acético también

inhibe la agregación de plaquetas.²⁹

Dado el efecto del Fenbufén y del ácido (1,1'bifenil)-4-acético en la bioquímica de las plaquetas y su función, Kohler, Tolman y Ellenbogen sugieren su utilidad como agentes clínicos antitrombóticos.²⁹

USOS CLINICOS

El Fenbufén está indicado en el tratamiento de los padecimientos reumáticos que cursan con dolor e inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa aguda y todo tipo de reumatismo extraarticular que curse con inflamación y dolor, así como auxiliar en trastornos musculoesqueléticos agudos que requieran acción analgésica antiinflamatoria.²

También está indicado en pacientes que no toleran otros fármacos antiinflamatorios no esteroides ni ácido acetilsalicílico.²

En pacientes que reciben corticosteroides concomitantemente con Fenbufén es posible reducir gradualmente la dosis total de éstos.²

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más comunes del Fenbufén son erupciones cutáneas manifestadas como erupciones cutáneas erimatosas generalizadas frecuentemente con prurito, eritema multiforme y en

muy pocos casos síndrome de Stevens-Johnson.¹⁹ Otro efecto común son las afecciones gastrointestinales, siendo los más frecuentes dolores o cólicos intestinales, pirosis, náuseas. Las reacciones gastrointestinales son significativamente menos frecuentes que con fenilbutazona, ácido acetilsalicílico e indometacina.² La capacidad del Fenbufén para causar sangrado en el estómago es menor que otros fármacos antiinflamatorios no esteroides, pero su capacidad de causar daños cutáneos es mayor.²⁰

Otras reacciones escasamente observadas incluyen cefalea, vértigo, somnolencia, prurito y urticaria. En un escaso número de pacientes se ha observado un tipo de prurito morbiliforme, de naturaleza no alérgica, de carácter leve y sin relación con la dosis.²

En ocasiones se ha observado ligera disminución de los leucocitos, de la hemoglobina y del hematocrito, así como un ligero aumento de eosinófilos y del tiempo de protrombina.²

También se ha observado aumento en los valores de transaminasas y ya que no se ha establecido su significación clínica, se recomienda efectuar pruebas de funcionamiento hepático en pacientes bajo tratamiento prolongado con Fenbufén; si las anomalías persisten, debe interrumpirse su uso.²

Morris y Hardway mencionan que el Fenbufén puede producir en algunos casos alucinaciones visuales.³

El Fenbufén carece de potencial carcinogénico y de daño al ojo según lo reveló un estudio crónico en animales experimentales de 1 y 2 años.²¹

En un estudio toxicológico efectuado al Fenbufén en roedores, se observó un incremento en la letalidad cuando el Fenbufén se administró en combinación con alimentos. Este efecto probablemente se debe, a la intensificación de la circulación enterohepática del Fenbufén, debido a que se observó el mismo efecto con la alimentación, cuando se administró Fenbufén subcutáneamente.²³

INTERACCIONES Y CONTRAINDICACIONES

El Fenbufén coadministrado con ácido acetilsalicílico sufre una disminución de su concentración en plasma así como sus metabolitos. Además existe un posible incremento en la incidencia de hemorragias gastrointestinales o úlceras.²³ Tampoco debe administrarse junto con bicarbonato de sodio debido a que también se disminuye la acción del Fenbufén.²

Los antiinflamatorios del grupo del Fenbufén tienen la capacidad de potenciar la acción de los anticoagulantes. Por consiguiente, los enfermos bajo tratamiento con anticoagulantes deben ser vigilados durante el tratamiento con Fenbufén y si es preciso, la dosis del anticoagulante debe ser reajustada.^{2 29}

También debe vigilarse a los pacientes que estén tomando simultáneamente digitálicos por la posibilidad de aumento de su concentración en sangre.²

No se recomienda administrarse Fenbufén durante el embarazo.¹⁰ El Fenbufén comparte con otros fármacos antiinflamatorios no esteroides el potencial de afectar el proceso

reproductivo mediado por prostaglandinas en humanos. Tales como aumentar el tiempo de labor del parto.²⁰ Además puede causar defectos en el feto.¹⁹

Debe tomarse precauciones cuando se administra el Fenbufén a pacientes con antecedentes de ulceración u otro estado patológico gastrointestinal.²

No debe usarse en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al Fenbufén.² No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños menores de 14 años.²

El Fenbufén se va en la leche materna pero a las dosis normales, no se ha encontrado efectos adversos en el bebe.²⁰

PREPARADOS, VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS

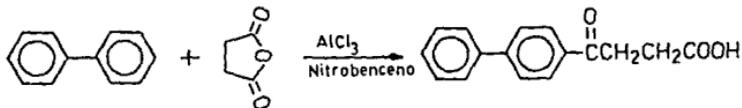
El Fenbufén se vende en cápsulas que contienen 300 mg del fármaco activo para uso oral. La dosis recomendada para adultos es de 900 mg al día, repartidos en 2 tomas, una cápsula de 300 mg en la mañana y 2 cápsulas al acostarse.²

En los casos agudos como: reumatismo extraarticular, ataque agudo de gota y trastornos músculoesqueléticos agudos, administrar hasta que desaparesca el dolor y la inflamación. En los casos de padecimientos de larga duración como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis y otras variedades de enfermedades reumáticas administrar a las dosis recomendadas durante periodos que así lo requieran.²

SEGUNDA PARTE

TRABAJO EXPERIMENTAL

El esquema sintético seguido consistió en hacer reaccionar un equivalente de bifenilo con un equivalente de anhídrido succínico en presencia de cloruro de aluminio, utilizando nitrobenzono como disolvente:



Se encuentra en la literatura que la asociación de nitrobenzono con cloruro de aluminio y un agente acilante da lugar a un complejo muy voluminoso, el cual conduce a una sustitución electrofílica aromática en el sitio de menor impedimento estérico.

SINTESIS DE FENBUFEN METODO I

En primer término se hizo la reproducción de la síntesis de Fenbufén por el método descrito en la patente (35) a una escala 20

veces menor, a lo que se denominó *METODO 1*.

El método de la patente consiste en disolver 2 equivalentes de cloruro de aluminio en 500 ml de nitrobenzono, mantener la solución a una temperatura menor a los 10 °C por enfriamiento externo. Adicionar una mezcla de 1 equivalente de anhídrido succínico y 1 equivalente de bifenilo a la solución en agitación manteniendo la temperatura por debajo de los 10 °C. Dejar reposar la reacción a temperatura ambiente 4 días. Añadir a la mezcla de reacción 150 ml de ácido clorhídrico concentrado en 1000 ml de agua fría. Eliminar el nitrobenzono por arrastre de vapor. Colectar el sólido, disolver en 4 litros de carbonato de sodio al 3%, clarificar y reprecipitar por la adición de un exceso de ácido sulfúrico 8N. Colectar el producto crudo, secarlo y recrystalizarlo de etanol. Se obtiene un producto puro de color blanco con un punto fusión de 185-187 °C, con un rendimiento del 100%. Los resultados se muestran en la tabla 6-1.

RESULTADOS

TABLA 6-1. SINTESIS DE FENBUFEN POR EL METODO I

PARAMETROS	RESULTADOS ESPERADOS EN LA PATENTE	RESULTADOS EXPERIMENTALES
COLOR	BLANCO	GRIS-VERDE
PUNTO DE FUSION (C)	185 - 187	178 - 182
RENDIMIENTO (%)	100	59.5

DISCUSION DE RESULTADOS

Se puede ver con claridad que los resultados experimentales no concordaron con los esperados por la patente. A pesar de que el producto fue purificado y cristalizado, presentó coloración, su punto de fusión fue inferior al teórico y tuvo un intervalo de fusión de 5 grados, además el rendimiento fue la mitad del esperado. Con la información recabada hasta ese momento, no se podía saber cuales eran los factores que provocaban los resultados obtenidos, por lo que los siguientes pasos fueron buscar que factores bajaban el rendimiento y la pureza.

CONCLUSIONES

Al hacer la reproducción del método señalado en la patente para la síntesis de Fenbufén, no se obtuvo el producto con la pureza y rendimiento que describe la misma.

INFLUENCIA DEL TIEMPO SOBRE LA REACCION

Una vez reproducido el método patentado se hizo un estudio sobre la influencia del tiempo en el rendimiento y pureza del producto de la reacción, para lo cual se siguió el método indicado en la patente. *METODO 1*, también a una escala 20 veces menor, variando únicamente el tiempo de reacción. Los tiempos estudiados fueron 1, 3, 8, 12, 24, 48, 72 y 96 horas. Los resultados para

producto crudo, producto purificado y producto cristalizado se muestran en las tablas 6-2, 6-3 y 6-4, respectivamente.

En la etapa de cristalización, hubo pérdida de producto en la filtración por lo que se cuantificó la cantidad perdida. Los resultados se encuentran en la tabla 6-5.

La identificación de Fenbufén se hizo a través de cromatografía en capa delgada, utilizando como eluyente el sistema 1, y comparando con una referencia. Las identificaciones se hicieron en las etapas de producto crudo y producto cristalizado tanto para el producto principal como para el que se fue en las aguas madres, los resultados están en la tabla 6-6.

La tabla 6-7 contiene un resumen de rendimientos y puntos de fusión y en la gráfica 6-1 se observa la tendencia del rendimiento con respecto al tiempo para las tres etapas del producto.

Se cuantificó el volumen de nitrobenceno recuperado y el tiempo de destilación, los resultados se ven en la tabla 6-8.

RESULTADOS

TABLA 8-2. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO I
ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL TIEMPO
PRODUCTO CRUDO

REACCION NUMERO ^a	TIEMPO (h)	PRODUCTO CRUDO g (%)	PUNTO DE FUSION (C)	ASPECTO b)
1	1	3.64 58.7	178-179	CAFE CLARO
2	3	4.52 72.9	177-179	CREMA
3	8	5.21 84.0	176-178	CREMA
4	12	4.42 71.3	177-179	CREMA
5	24	4.96 80.2	173-175	CAFE
6	48	5.28 84.9	173-175	CAFE
7	72	5.39 86.9	170-175	CAFE
8	96	4.72 76.5	170-175	CAFE

a) EN TODAS LAS REACCIONES SE UTILIZARON 0.0252 mol DE ANHIDRIDO SUCCINICO, 0.0244 mol DE BIFENILO, 0.0507 mol DE CLORURO DE ALUMINIO Y 25 ml DE NITROBENCENO.

b) LOS PRODUCTOS DE LAS REACCIONES 5 A LA 8 PRESENTAN ASPECTO GRASOSO.

**TABLA 6-3. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO I
ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL TIEMPO
PRODUCTO PURIFICADO**

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	P. PURIFICADO g (%)
1	1	3.52 56.8
2	3	4.30 69.3
3	8	4.94 79.7
4	12	4.29 69.2
5	24	4.71 75.5
6	48	5.15 82.8
7	72	5.00 80.6
8	96	3.90 63.2

**TABLA SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO I
ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL TIEMPO
PRODUCTO CRISTALIZADO**

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	P. CRISTALIZADO g (%)	PUNTO DE FUSION (C)	ASPECTO
1	1	2.82 45.5	184	GRIS
2	3	3.45 55.6	184	CREMA
3	8	4.25 68.5	183-184	CREMA
4	12	3.60 58.1	185-184	CREMA
5	24	3.64 58.2	183-184	GRIS
6	48	3.85 61.9	180-183	BEIGE
7	72	3.83 61.8	178-181	BEIGE
8	96	3.30 53.5	178-182	GRIS VERDE

**TABLA 6-5. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO I
ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL TIEMPO
PRODUCTO CRISTALIZADO EN AGUAS MADRES**

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	P. CRISTALIZADO g (%)		ASPECTO
1	1	0.32	5.1	BLANCO
2	3	0.45	7.3	CREMA
3	8	0.48	7.7	CREMA
4	12	0.48	7.7	CREMA
5	24	0.65	10.4	CREMA
6	48	0.88	14.1	CAFE
7	72	0.87	14.0	CAFE
8	96	0.88	6.1	CAFE

TABLA 6-6. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO I
IDENTIFICACION POR CROMATOGRAFIA EN PLACA FINA

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	PRODUCTO CRUDO		PRODUCTO CRISTALIZADO			
		A	B	PRINCIPAL		AGUAS MADRES	
		A	B	A	B	A	B
1	1	3	0.17	1	0.21	4	0.21
2	3	3	0.17	1	0.21	3	0.21
3	8	3	0.17	1	0.21	3	0.21
4	12	3	0.17	1	0.21	3	0.21
5	24	3	0.17	1	0.20	4	0.20
6	48	3	0.17	1	0.20	6	0.20
7	72	3	0.17	1	0.20	6	0.20
8	96	3	0.17	1	0.20	6	0.20
REFERENCIA		1c	0.17	1d	0.21	1d	0.21
				1e	0.20	1e	0.20

SE TOMO COMO REFERENCIA UNA MUESTRA COMERCIAL PURA DE FENBUFEN

- A) NUMERO DE MANCHAS REVELADAS EN LA CROMATOPLACA.
 B) RF DE LA MANCHA CORRESPONDIENTE AL FENBUFEN.
 C) PARA PRODUCTO CRUDO SE CORRIO EN UNA SOLA CROMATOPLACA LAS 8 REACCIONES Y UNA REFERENCIA
 D) PARA PRODUCTO CRISTALIZADO PRINCIPAL Y EN AGUAS MADRES SE CORRIO EN UNA SOLA CROMATOPLACA LAS REACCIONES DE LA 1 A LA 4 Y LA REFERENCIA
 E) PARA PRODUCTO CRISTALIZADO PRINCIPAL Y EN AGUAS MADRES SE CORRIO EN UNA SOLA CROMATOPLACA LAS REACCIONES DE LA 6 A LA 8 Y LA REFERENCIA

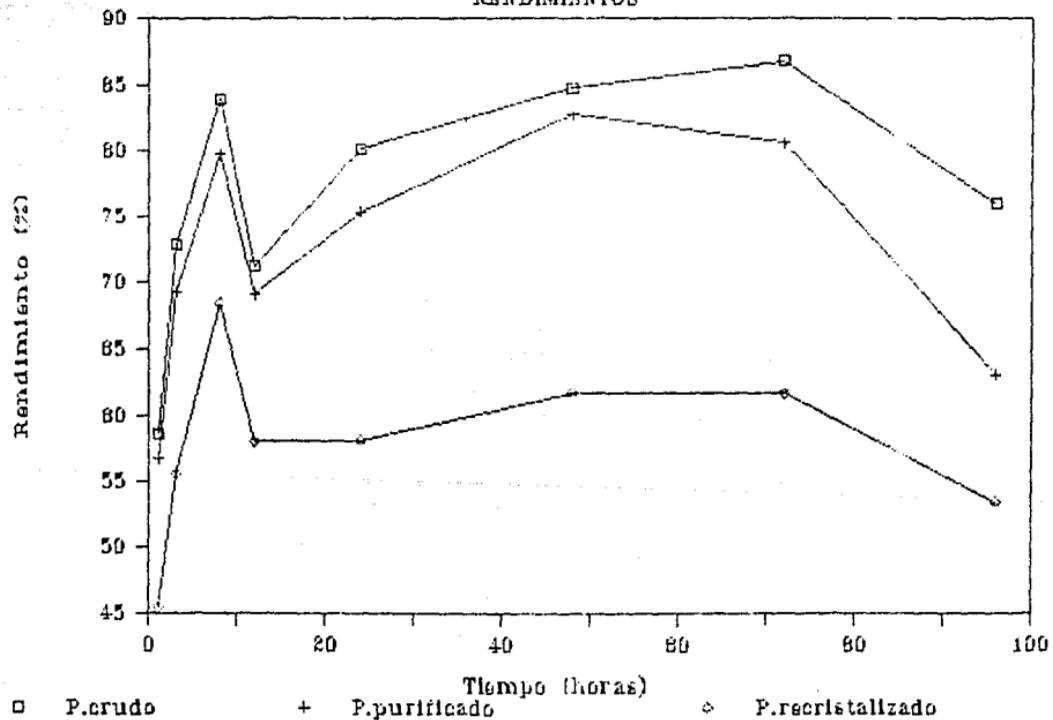
TABLA 6-7. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO I
RESUMEN DE RESULTADOS

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	RENDIMIENTOS (%)			PUNTO DE FUSION (C)		POR CIENTO PERDIDO	
		A	B	C	A	C	D	E
1	1	58.7	56.8	45.5	178-179	184	1.9	11.3
2	3	72.9	69.3	55.6	177-179	184	9.6	13.7
3	8	84.0	79.7	68.5	176-178	183-184	4.3	11.2
4	12	71.3	69.2	58.1	177-179	183-184	2.1	11.1
5	24	80.2	75.4	58.2	173-175	183-184	4.8	17.2
6	48	84.9	82.8	61.9	173-175	180-183	2.1	20.9
7	72	86.9	80.6	61.8	170-175	178-181	6.3	18.8
8	96	76.5	63.2	53.5	170-175	178-182	13.3	10.0

- A) PRODUCTO CRUDO
 B) PRODUCTO PURIFICADO
 C) PRODUCTO CRISTALIZADO
 D) PORCENTAJE DE PRODUCTO PERDIDO EN LA ETAPA DE PURIFICACION CON RESPECTO AL PRODUCTO CRUDO OBTENIDO
 E) PORCENTAJE DE PRODUCTO PERDIDO EN LA ETAPA DE CRISTALIZACION CON RESPECTO AL PRODUCTO PURIFICADO OBTENIDO

SINTESIS DE FENBUFEN

RENDIMIENTOS



**TABLA 6-8. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO I
ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL TIEMPO
NITROBENCENO RECUPERADO**

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	NITROBENCENO RECUPERADO (ml) (%)		TIEMPO DE DESTILACION (min)
1	1	8	32	28
2	3	16.5	66	32
3	8	18	72	--
4	12	10.5	42	23
5	24	6.5	26	50
6	48	14	56	60
7	72	8	12	60
8	96	15	60	35
PROMEDIO		11.4	45.8	48.3
COEFICIENTE DE VARIACION		46.2	46.2	43.4

DISCUSION DE RESULTADOS

El patrón de comportamiento del rendimiento con respecto al tiempo para la síntesis de Fenbufén por el método I se puede ver en la gráfica B.1. En las primeras horas de reacción la síntesis del Fenbufén procedió con rapidez hasta alcanzar un máximo a las 8 horas, seguido de un descenso en el rendimiento a las 12 horas, para volver a tener un aumento, pero esta vez gradual, hasta un nuevo máximo a las 72 horas y comenzar a bajar. Este patrón de comportamiento se observó en las tres etapas en que se cuantificó el producto (producto crudo, producto purificado y producto cristalizado), con excepción de que el segundo máximo para el producto purificado fue a las 48 horas.

La tendencia mostrada del rendimiento con respecto al tiempo se atribuye al progreso que presentó la reacción. En las primeras 8 horas, la reacción se efectuaba en sentido de la formación de Fenbufén, a velocidad alta, en la primera hora ya se tenía un 45% de rendimiento, en las 2 horas siguientes se formaba producto en un 5% por hora y en las siguientes 5 horas se formaba en un 2.6 % por hora. A partir de la 8 horas cambia el sentido de la reacción a materia prima, hasta un mínimo que se encuentra alrededor de las 12 horas. La reacción alcanza un estado de equilibrio a las 24 horas de iniciada, periodo en el que la velocidad de síntesis es mínima, los incrementos en el rendimiento por cada hora que transcurre es a lo máximo de 0.12%, disminuyendo poco a poco hasta que a las 72 horas comenzó a descender. No se pretende que los datos numéricos recién mencionados, sean tomados en un sentido

cuantitativo, si no más bien en un sentido semicuantitativo, que sirve únicamente para explicar el comportamiento del rendimiento con respecto al tiempo, y no con el afán de establecer velocidades de reacción y los tiempos de máximo y mínimo rendimiento, ya que el estudio efectuado no permite hacerlo.

El tiempo en el que la patente espera un 100% de rendimiento. 96 horas (4 días), resultó ser el de rendimiento más bajo, a excepción del tiempo de reacción de 1 hora, mientras que el tiempo de mejor rendimiento fue el de 8 horas para el producto ya purificado y cristalizado.

En cuanto a la pureza del producto, ésta es baja aún para el producto purificado y cristalizado a pesar de que la cromatografía en placa fina reveló una sólo mancha para cada tiempo de reacción, ver tabla 6-6.

La pureza es menor para los tiempos mayores de reacción, lo que implica que el rendimiento real es todavía menor. La impureza del producto se ve reflejada en la coloración que presenta, su punto de fusión inferior al teórico, los intervalos de fusión amplios y la presencia de más de una mancha en cromatografía en capa delgada.

Los tiempos mayores de reacción presentaron productos purificados y cristalizados, con una intensidad de color mayor, un punto de fusión menor y un intervalo de fusión mayor a los productos que presentaron los tiempos menores de reacción. (tabla 6-7). Por ejemplo el tiempo de 96 horas, tuvo un rendimiento del

53.5%, un color gris-verde, un punto de fusión de 178-182 C y un intervalo de fusión de 4 grados. Mientras que el tiempo de 8 horas, tuvo un rendimiento del 68.5 % , un producto de color crema con un punto de fusión de 183-184 °C y un intervalo de fusión de 1 grado.

Para los productos crudos la pureza es aún más pobre, la cromatografía en capa delgada revela la presencia de impurezas, ya que muestra más de una mancha el producto crudo. Ver tabla 6-6.

Por el método de eliminación del nitrobenzeno seguido, el producto crudo obtenido tiene un alto contenido de impurezas y las técnicas de purificación y cristalización utilizadas no fueron capaces de dar un producto completamente puro. Lo que impidió utilizar estos productos para realizar espectros de I.R., RMN y masas. Si el método de purificación y cristalización fuera el adecuado, la pureza de los productos ya purificados y cristalizados debería de ser la misma para todos los tiempos de reacción y no obtener una gran variedad de éstas. Además en la técnica de purificación hubo un fuerte desprendimiento de dióxido de carbono que obligó a utilizar recipientes de alta capacidad (1000ml) para evitar derrames.

Un punto interesante de observar es el porcentaje de producto perdido con respecto al producto crudo obtenido en las etapas de purificación y cristalización (tabla 6-7). Se esperaba que la mayor pérdida en el rendimiento se diera en la etapa de purificación, ya que es ésta la que quita la mayoría de las impurezas, tales como materia prima que no reaccionó, restos de nitrobenzeno, sales de aluminio formadas, sulfato de sodio. Sin

embargo no fue así, la etapa de mayor pérdida fue la de cristalización perdiéndose en promedio un 18 por ciento de producto con respecto al producto crudo obtenido mientras que en la de purificación solo se perdió un 8 por ciento. El porcentaje tan alto de pérdida en la etapa de cristalización nos dice que parte del Fenbufén se pierde, y esto se vió experimentalmente, en la filtración de los cristales formados. Algo de producto pasó a las aguas madres, se cuantificó la cantidad total de sólido en las aguas madres, pero no se recuperó porque estaba mezclado con varias impurezas, observadas a través de la cromatografía en capa delgada (tabla 5-6).

El alto número de impurezas que se fueron a las aguas madres, más las características del producto principal obtenido, nos hablan de que el método de purificación del producto no cumple su función de eliminar el grueso de las impurezas.

Un último punto importante de analizar es el proceso de destilación del nitrobenceno por arrastre de vapor, el cual fue, una operación laboriosa, que consumió mucho tiempo, tuvo un bajo porcentaje de recuperación de nitrobenceno y no fue reproducible. Para destilar tan solo 25 ml de nitrobenceno se ocuparon en promedio 48 minutos y hubo un 45% de recuperación. La variación que hubo entre cada uno de los valores individuales fue muy alta. Se tuvo un tiempo de operación mínimo de 28 minutos y uno máximo de 82. Una recuperación mínima del 3% y una máxima de 72%. Lo que dió lugar a coeficientes de variación demasiado altos, 43% de variación para el tiempo y 46% para la recuperación. Además dió

lugar a un producto crudo mezclado con un gran número de impurezas y dejó a la mezcla de reacción hidrolizada con algo de nitrobenceno atrapado, provocando que la filtración de la misma fuera muy lenta.

CONCLUSIONES

El estudio del tiempo sobre la síntesis de Fenbufén por el método I muestra que no es necesario, ni recomendable dar un tiempo de reacción de 96 horas (4 días), como lo indica la patente, ya que a un tiempo menor (8 horas), se obtiene mejor rendimiento y mayor pureza.

Dado que los productos cristalizados presentan coloración, puntos de fusión bajo, intervala de fusión amplio y los resultados no son consistentes para los diferentes tiempos de reacción, el método de purificación no es eficiente.

Debido al gran porcentaje de pérdida de producto en el método de cristalización, se requiere modificar al mismo.

El método de eliminación del nitrobenceno es largo, complicado, poco eficiente y no reproducible.

SINTESIS DE FENBUFEN METODO II

Con base a los resultados obtenidos en la etapa anterior, se montó una serie de tres reacciones; en las que se siguió básicamente el mismo método pero se modificó la forma de eliminación de nitrobenceno y la cantidad utilizada de carbonato

de sodio. Los tiempos estudiados fueron 3, 5 y 8 horas. Estas modificaciones dieron lugar al *METODO II*, que consistió en : Una vez hidrolizada la reacción con el ácido clorhídrico, se filtró y se lavó con un disolvente en el que el Fenbufén no fuera soluble y sí, lo fuera el nitrobenzono. El disolvente elegido fue el tolueno, el tiempo de filtración y lavados, no fue mayor a los 10 minutos. En el método de purificación se utilizó 60ml de carbonato de sodio, que sigue estando en exceso y corresponde a 1.4 equivalentes de Fenbufén obtenido con un rendimiento del 100%.

Para corroborar que el Fenbufén no iba en el nitrobenzono y en el tolueno, el filtrado se guardó, se separó el tolueno por destilación, y el nitrobenzono también se destiló, quedando un sólido en tan poca cantidad que se descartó para tomarse en cuenta en el rendimiento, además de que contenía un alto grado de impurezas reveladas por las manchas que aparecieron en la cromatografía en capa delgada (tabla 6-12).

La identificación de Fenbufén se realizó por cromatografía en capa delgada utilizando el sistema de elución I. Los resultados se muestran en la tabla 6-12.

Los resultados para producto crudo, producto purificado y producto cristalizado aparecen en las tablas 6-9, 6-10 y 6-11, respectivamente. La tabla 6-13 tiene los resultados resumidos. Los datos de recuperación del nitrobenzono aparecen en la tabla 6-14.

RESULTADOS

TABLA 6-9. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO II
PRODUCTO CRUDO

REACCION NUMERO*	TIEMPO (h)	PRODUCTO CRUDO g (%)	PUNTO DE FUSION (C)	ASPECTO
1	3	3.85 62.5	177-178	CREMA
2	5	5.14 85.4	184-231	BLANCO
3	8	5.92 95.6	185-280	BLANCO

g) EN TODAS LAS REACCIONES SE UTILIZARON 0.0252 mol DE ANHIDRIDO SUCCINICO, 0.0244 mol DE BIFENILO, 0.0507 mol DE CLORURO DE ALUMINIO Y 25 ml DE NITROBENCENO.

TABLA 6-10. SINTESIS DE FENBUFEN METODO II
PRODUCTO PURIFICADO

REACCION NUMERO*	TIEMPO (h)	P. PURIFICADO g (%)
1	3	3.39 55.0
2	5	3.49 56.7
3	8	3.63 58.6

TABLA 6-11. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO II
PRODUCTO CRISTALIZADO

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	P. CRISTALIZADO g (%)		PUNTO DE FUSION (C)	ASPECTO
1	3	1.78	20.9	183-184	BLANCO
2	5	2.64	42.9	182-184	BLANCO
3	8	2.18	35.2	182-183	BLANCO

TABLA 6-12. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO II
IDENTIFICACION POR CROMATOGRAFIA EN PLACA FINA

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	P R O D U C T O C R U D O				P. CRITALIZADO	
		RESIDUO		FILTRADO		A	B
		A	B	A	B	A	B
1	3	1	0.22	4	0.22	1	0.21
2	5	1	0.22	4	0.22	1	0.21
3	8	1	0.22	3	0.22	1	0.21
REFERENCIA		1	0.22	1	0.22	1	0.21

SE TOMO COMO REFERENCIA UNA MUESTRA COMERCIAL DE FENBUFEN PURO

A) NUMERO DE MANCHAS REVELADAS EN LA CROMATOPLACA

B) RF DE LA MANCHA CORRESPONDIENTE AL FENBUFEN.

TABLA 6-13. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO II
RESUMEN DE RESULTADOS

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	RENDIMIENTOS (%)			PUNTO DE FUSION (C)		POR CIENTO PERDIDO	
		A	B	C	A	C	D	E
1	3	62.3	55.0	28.9	177-178	183-184	7.5	26.1
2	5	83.4	56.7	42.9	184-231	182-184	26.7	13.8
3	8	95.6	57.6	35.2	185-280	182-183	38.0	22.4

- A) PRODUCTO CRUDO
 B) PRODUCTO PURIFICADO
 C) PRODUCTO CRISTALIZADO
 D) PORCENTAJE DE PRODUCTO PERDIDO EN LA ETAPA DE PURIFICACION CON RESPECTO AL PRODUCTO CRUDO OBTENIDO
 E) PORCENTAJE DE PRODUCTO PERDIDO EN LA ETAPA DE CRISTALIZACION CON RESPECTO AL PRODUCTO PURIFICADO OBTENIDO

TABLA 6-14. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO II
NITROBENCENO RECUPERADO

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	NITROBENCENO RECUPERADO		TIEMPO DE OPERACION (min)
		(ml)	(%)	
1	3	19	76	10
2	5	21	84	10
3	8	20	80	10
PROMEDIO		20	80	10
COEFICIENTE DE VARIACION (%)		5	5	--

DISCUSION DE RESULTADOS

El rendimiento obtenido para producto crudo en esta serie de reacciones, es aparentemente bueno, especialmente para el tiempo de 8 horas, además los tres productos son claros (tabla 6-9). Sin embargo el punto de fusión para los dos mejores rendimientos, tiene un intervalo muy amplio, lo que nos indica la presencia de una impureza con alto punto de fusión, mezclada con nuestro producto, posiblemente sales de aluminio. La disminución del rendimiento en la etapa de purificación apoya esta suposición (tabla 6-10), ya que al efectuar la disolución con carbonato de sodio al 3% y regeneración con ácido sulfúrico 6N, se hidrolizan las sales de aluminio presentes y bajan considerablemente el rendimiento.

Para las 3 reacciones el producto purificado y cristalizado, fue puro (tabla 6-11), lo que se reflejó en el color blanco presentado, la aparición de una sola mancha en cromatografía en capa delgada (tabla 6-12), un punto de fusión muy cercano al teórico, con un intervalo de fusión de 1 grado.

Algo interesante de mencionar, es que con la modificación efectuada a la forma de eliminar al nitrobenzono, el producto crudo no presenta las coloraciones que mostraba en la serie anterior. Se obtiene un producto crudo casi blanco o blanco. La operación de eliminación de nitrobenzono por filtración con lavados de tolueno fue fácil de hacer, llevó poco tiempo, 10 minutos en promedio (tabla 6-14), recuperó un 80% del nitrobenzono inicial y fue un

método reproducible, su coeficiente de variación fue del 5%, mientras que el del método anterior fue del 46%. Hubo un poco de Fenbufén que se fue en el nitrobenzono, pero en cantidad despreciable y mezclado con varias impurezas, la cromatografía en capa delgada reveló varias manchas (tabla 6-12).

No obstante la pureza alta obtenida por este método los rendimientos fueron bajos. La reacción de 5 horas fue la de mayor rendimiento, 42.9% (tabla 6-13).

Se vuelve a observar que en la etapa de cristalización se pierde un alto porcentaje de producto, un 20% en promedio, lo que nos dice que en la filtración del etanol se van cristales de Fenbufén en el filtrado, por lo que al controlar este paso se puede aumentar el rendimiento.

CONCLUSIONES

La eliminación de nitrobenzono por filtración y lavados con tolueno, fue una operación sencilla, rápida, con un buen porcentaje de recuperación de nitrobenzono, reproducible y da lugar a un producto crudo de mayor grado de pureza, que no requiere de la etapa de clarificación que dice la patente.

Los lavados con tolueno de la mezcla de reacción ya hidrolizada, no fueron eficientes para eliminar las sales de aluminio del producto crudo.

Existe pérdida de producto en la etapa de cristalización.

SINTESIS DE FENBUFEN METODO III

Por último se hizo otra serie de tres reacciones con la finalidad de hacer los ajustes pertinentes al *METODO II* y de determinar que tiempo de reacción da el mejor rendimiento. Los ajustes efectuados al *METODO II* dieron lugar al *METODO III* y fueron:

Después de hacer el lavado con tolueno de la mezcla de reacción ya hidrolizada, se hicieron lavados con una solución de ácido clorhídrico al 10%.

La disolución de producto crudo se efectuó utilizando el volumen de una solución de carbonato de sodio al 3%, correspondiente a 1.2 equivalentes del producto crudo obtenido.

En la etapa de cristalización se bajó la temperatura a la que se efectuó la filtración, para disminuir la solubilidad de Fenbufén en etanol.

Se hizo la identificación de Fenbufén efectuando una cromatografía en capa delgada utilizando el sistema I, de elución, para el producto cristalizado, los datos están en la tabla 6-18.

Los resultados para producto crudo, producto purificado y producto cristalizado aparecen en la tablas 6-15, 6-16 y 6-17 respectivamente. La tabla 6-19 tiene los resultados resumidos.

RESULTADOS

TABLA 6-15. SINTESIS DE FENBUFEN METODO III
PRODUCTO CRUDO

REACCION NUMERO ^a	TIEMPO (h)	PRODUCTO CRUDO g (%)	ASPECTO
1	4	3.77 65.5	BLANCO
2	5	3.79 66.4	BLANCO
3	6	3.76 52.1	BLANCO

a) EN TODAS LAS REACCIONES SE UTILIZARON 0.0252 mol DE ANHIDRIDO SUCCINICO, 0.0244 mol DE BIFENILO, 0.0507 mol DE CLORURO DE ALUMINIO Y 25 ml DE NITROBENCENO

TABLA 6-16. SINTESIS DE FENBUFEN METODO III
PRODUCTO PURIFICADO

REACCION NUMERO ^a	TIEMPO (h)	P. PURIFICADO g (%)
1	4	4.01 64.8
2	5	4.01 64.8
3	6	3.11 50.2

TABLA 6-17. SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO III
PRODUCTO CRISTALIZADO

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	P. CRISTALIZADO g (%)	PUNTO DE FUSION (C)	ASPECTO
1	4	3.62 58.4	183-184	BLANCO
2	5	3.63 58.5	183-184	BLANCO
3	6	2.85 50.0	181-182	BLANCO

TABLA 6-18. SINTESIS DE FENBUFEN METODO III
IDENTIFICACION POR CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	P. CRITALIZADO	
		A	B
1	4	1	0.21
2	5	1	0.21
3	6	1	0.21

A) NUMERO DE MANCHAS

B) RF DE LA MANCHA CORRESPONDIENTE
A FENBUFEN

**TABLA 6-19. SINTESIS DE FENBUFEN METODO III
RESUMEN DE RESULTADOS**

REACCION NUMERO	TIEMPO (h)	RENDIMIENTOS (%)			POR CIENTO PERDIDO	
		A	B	C	D	E
1	4	65.5	64.8	58.4	0.7	6.4
2	5	68.4	64.8	58.5	3.6	6.3
3	6	52.1	50.2	50.0	1.9	0.2

- A) PRODUCTO CRUDO
- B) PRODUCTO PURIFICADO
- C) PRODUCTO CRISTALIZADO
- D) PORCENTAJE DE PRODUCTO PERDIDO EN LA ETAPA DE PURIFICACION CON RESPECTO AL PRODUCTO CRUDO OBTENIDO
- E) PORCENTAJE DE PRODUCTO PERDIDO EN LA ETAPA DE CRISTALIZACION CON RESPECTO AL PRODUCTO PURIFICADO OBTENIDO

DISCUSION DE RESULTADOS

Con este procedimiento se reduce bastante la pérdida en los rendimientos de producto purificado y producto cristalizado con respecto al crudo, siendo el rendimiento del producto crudo y cristalizado prácticamente el mismo; En esta ocasión también la etapa de mayor pérdida de rendimiento fue la cristalización, sin embargo esta pérdida se reduce considerablemente con respecto a la pérdidas que hubo en el método I y II. No obstante, el enfriamiento de la solución antes de filtrar no evita la pérdida de Fenbufén por lo que el etanol no es un disolvente adecuado para la cristalización del mismo.

La modificación introducida de hacer lavados con ácido clorhídrico al 10% sirvió para dejar al producto crudo libre de la presencia de las sales de aluminio.

El método de eliminación de nitrobenzeno por filtración de la mezcla de reacción ya hidrolizada con lavados de tolueno y lavados posteriores con ácido clorhídrico al 10% dió lugar a un producto crudo con una pureza alta, de color blanco y libre de sales de aluminio, lo cual se ve en la prácticamente nula reducción del rendimiento entre el producto crudo y el producto cristalizado.

El mejor rendimiento se obtuvo para el tiempo de reacción de 5 horas, que es prácticamente el mismo al de 4 horas, concordando con la serie de reacciones anterior en donde el mejor rendimiento también fue para el tiempo de reacción de 5 horas.

CONCLUSIONES

El etanol no es un disolvente adecuado para la cristalización de Fenbufén.

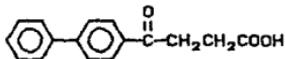
Los lavados con ácido clorhídrico al 10% liberan al producto crudo de las sales de aluminio.

El método de eliminación de nitrobenzeno por filtración de la mezcla de reacción ya hidrolizada, con lavados de tolueno seguidos de lavados de ácido clorhídrico al 10% da un producto crudo con un alto grado de pureza, de coloración blanca que evita la etapa de clarificación propuesta por la patente. Se obtiene un producto purificado de mejor pureza si se utiliza únicamente 1.2 equivalentes de carbonato de sodio al 3%, en lugar del exceso propuesto por la patente de 4.6 equivalentes además de que se ahorra una buena cantidad de carbonato.

IDENTIFICACION ESPECTROMETRICA DEL FENBUFEN

El producto purificado y cristalizado obtenido para el tiempo de 5 horas de la serie de reacciones correspondientes a la síntesis de Fenbufén por el método II se sometió a un análisis espectrométrico de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y masas (EM).

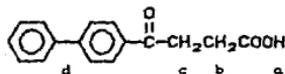
De acuerdo a los datos espectroscópicos obtenidos, se corrobora la estructura del Fenbufén.



A continuación se describen los datos espectroscópicos que apoyan la designación de la estructura anterior:

En el espectro de IR (Espectro 1), se observan las bandas características a $3045-2550\text{ cm}^{-1}$ (OH); 1730 cm^{-1} (carbonilo en 1); 1695 cm^{-1} (carbonilo en 4).

Para el espectro de RMN se hizo la asignación de señales tabuladas en la figura 6-1 (Espectro 2). Después de adicionar agua deuterada desaparece la señal expandida entre 2.0 y 4.5 ppm (Espectro 3).



Protón	multiplicidad	ppm	integración
a	multiplete	2.0-4.3	1H
b	triplete	2.6	2H
c	triplete	3.9	2H
d	multiplete	7.3-8.3	9H

Es de notar que este espectro confirma la sustitución en la posición 4 del bifenilo y no en la posición 2. Tampoco se observa multiplicidad en los tripletes que indicaran mezclas de isómeros en las posiciones 2 y 4.

En el espectro de masas (Espectro 4), se detecta el ión molecular a 253.95 (16%) y otros picos que corresponden a la pérdida del fragmento $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ a 181 (100%) y del fragmento $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ a 152.95 (25%).

Las señales obtenidas en nuestros espectros, fueron idénticas a las que aparecen en los espectros realizados para una muestra auténtica de Fenbufén.

Al efectuar la síntesis de Fenbufén por el método descrito en la patente (35), se obtiene el producto esperado en menor grado de pureza y rendimiento al especificado por la patente, como se puede apreciar en los resultados de la tabla 6-1 (p. 92). El rendimiento es del 53.5% y el producto presenta coloración.

En el estudio en que se modificaron los tiempos de reacción al método patentado, se encontró que es muy difícil la eliminación del nitrobenceno por arrastre de vapor, debido a que requiere de mucho tiempo. (48 minutos en promedio); es poco eficiente. (se recupera el 46%); no es reproducible, (coeficiente de variación del 46% y deja nitrobenceno atrapado en el producto crudo, Caspecto grasoso de los productos). Resultados mostrados en las tablas 6-8, (p. 101) y 6-2 (p. 95).

En el estudio de la influencia del tiempo se observa también que el producto purificado por el método descrito en la patente, no alcanza el rendimiento y la pureza esperada. Los productos son coloreados y los rendimientos bajos (tabla 6-7, p. 96). En la etapa de cristalización, hay una pérdida excesiva de Fenbufén, por lo que el etanol no es un disolvente adecuado para este fin (tabla 6-7, p.99). En forma global el método señalado por la patente presenta dificultades con la eliminación del nitrobenceno, en la purificación y cristalización del producto, en el rendimiento de

la reacción y consume mucho tiempo.

Con base a la información obtenida en estudio de la influencia del tiempo, no es recomendable ni necesario efectuar la síntesis de Fenbufén dando un tiempo de reacción de 96 horas, 4 días, ya que se obtienen rendimientos mejores entre 5 y 8 horas y mayor pureza. Como se puede ver en la tabla 6-7 (p. 99).

En los estudios en que se modificó el método de purificación descrito en la patente, se encontró que el método de eliminación de nitrobenzeno por lavados con tolueno y ácido clorhídrico al 10% fue una operación sencilla, rápida. (10 minutos en promedio); eficiente (recuperación del 80%); reproducible, (coeficiente de variación del 5%), como se ve en la tabla 6-14 (p. 110). Además da lugar a un producto crudo de alta pureza que elimina la necesidad de la etapa de clarificación que indica la patente y evita que el nitrobenzeno quede atrapado en el producto crudo, lo que disminuye el tiempo de las filtraciones que se hacen en el procedimiento de purificación, como se aprecia en la tabla 6-15 (p. 114).

Con las modificaciones realizadas al método de purificación y los estudios sobre el tiempo de reacción se encontró que a 5 horas se obtiene el rendimiento más alto, del 58.5%, aproximadamente el mismo rendimiento que el de 4 horas. El producto se obtiene totalmente puro, (tabla 6-17, p. 115) con un rendimiento y pureza mayor que los alcanzados al reproducir el método patentado, (tabla 6-1, p. 92).

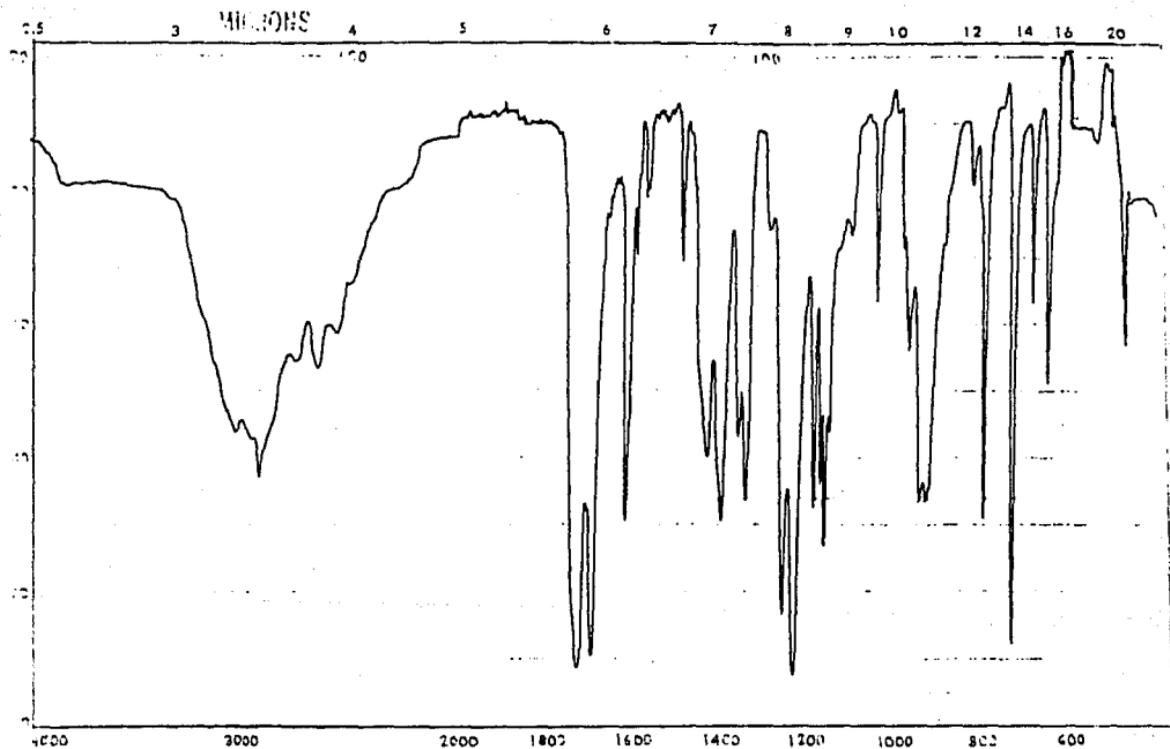
La reducción de la cantidad utilizada de carbonato de sodio al 3% en la purificación, incrementó la eficacia de la misma,

permitió obtener un producto blanco y puro. (tablas 6-16 , p. 114 y 6-17 , p. 115). Redujo la cantidad de reactivos utilizados en esta etapa y la producción de dióxido de carbono.

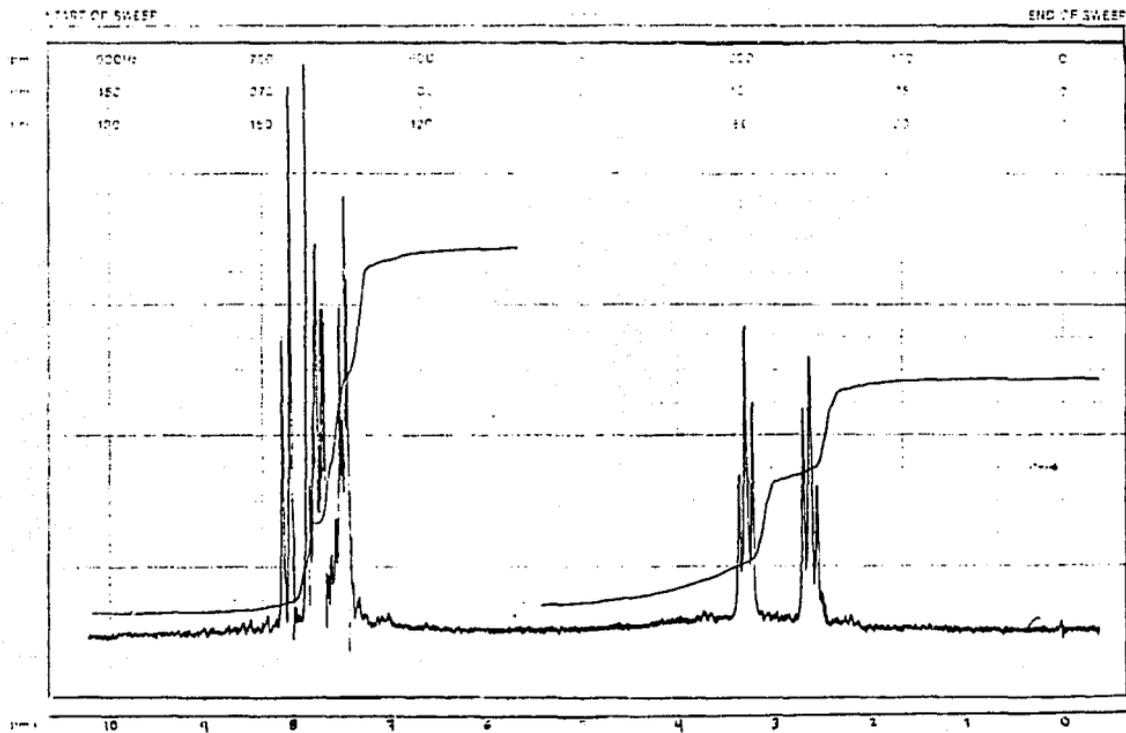
En conjunto, los estudios realizados permitieron encontrar nuevas condiciones de reacción que aumentaron el rendimiento, disminuyeron la dificultad de las operaciones efectuadas y aumentaron la pureza del producto. Por lo tanto se cumplió con el objetivo propuesto y se corroboró la hipótesis inicial planteada.

En resumen, las modificaciones introducidas a la patente, que dan lugar al *METODO III*, aumentan el rendimiento, obtienen un producto puro, disminuyen considerablemente el tiempo de reacción, disminuyen el tiempo de las operaciones unitarias de purificación, evitan realizar una operación unitaria, la clarificación. Reducen el consumo de reactivos y reducen la emisión de contaminantes a la atmósfera, un punto de vital importancia actualmente en la Ciudad de México.

Se pueden realizar más estudios hasta encontrar un método óptimo. Un estudio que se propone es elegir un nuevo disolvente para la etapa de cristalización del Fenbufén.

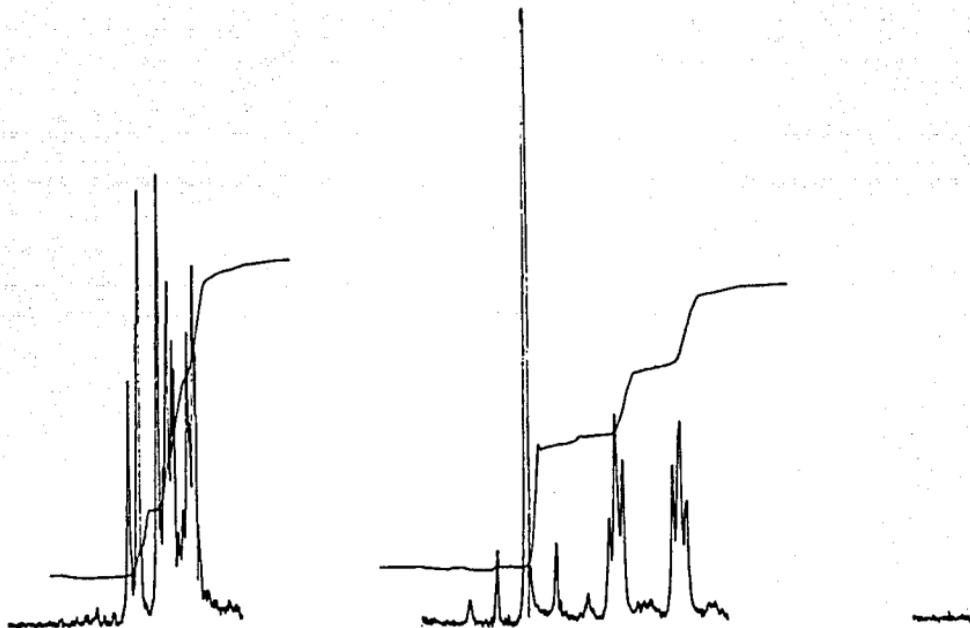


ESPECTRO 1

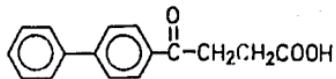
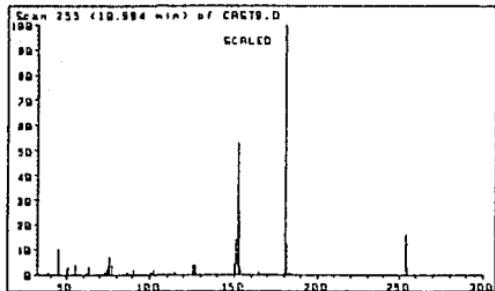


111 300 90 MHz NMR SPECTROMETER

ESPECTRO 2



ESPECTRO 3



Scan 255 (10.994 min) of CAST9.D
RCB-FEN

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
39.00	1	73.90	2	114.95	1	154.00	3
44.90	10	75.90	3	125.95	4	165.00	1
49.90	2	75.90	7	126.95	4	181.00	100
50.90	3	76.90	4	149.95	4	182.00	12
54.90	4	96.90	1	150.95	14	183.00	1
51.90	1	90.50	2	151.95	53	253.95	16
62.90	3	100.95	1	152.95	25	254.95	3
72.90	1	101.95	2				

INSTRUMENTACION

El espectro de infrarrojo (IR), se determinó en un espectrofotómetro Perkin-Elmer mod. 337, pastilla de bromuro de potasio; los valores están dados en cm^{-1} .

El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN), se determinó en un espectrofotómetro marca Varian Em 390, usando tetrametilsilano como referencia interna y dimetilsulfóxido como disolvente. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm).

El espectro de masas se determinó en un espectrómetro modelo 5988A, Hewlett Packard, con un sistema acoplado gases-masas.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato marca Büchi 530, y no están corregidos.

Para las destilaciones al vacío se empleó una bomba marca Welch mod. 1402, que ejerce una presión de 2-3 mm Hg.

CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA

La cromatografía en capa delgada se efectuó sobre placas de 6×10 cm recubiertas por sílica gel GF254 de Merck. Los compuestos fueron revelados con luz ultravioleta, por exposición a vapores de

yodo y algunas veces con sulfato cérico. Se empleó un sólo eluyente: Sistema I, tolueno 180: tetrahidrofurano 18: ácido acético 6M 6.

REACTIVOS Y DISOLVENTES

Los reactivos y disolventes se emplearon como se obtienen comercialmente, ya sea grado reactivo o grado industrial.

SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO I

Las reacciones indicadas en la tabla 6-2, p.95 se llevaron al cabo por el procedimiento general descrito a continuación :

En un matraz bola de 250 ml con tres bocas, enfriado en un baño de hielo y equipado con embudo de adición de polvos, termómetro, trampa anhidra y agitador magnético, se colocaron 25 ml de nitrobenzeno y 8.75 g (0.0507 mol) de cloruro de aluminio. La solución se agitó mientras se adicionó poco a poco una mezcla de 2.5 g (0.0250 mol) de anhídrido succínico y 3.75 g (0.0243 mol) de bifenilo. Posteriormente se cambió el embudo de adición de sólidos por un tapón de teflón y se agitó por 30 minutos para homogeneización. A continuación se quitó el termómetro y se colocó un tapón de teflón en su lugar. Se dejó reposar a temperatura ambiente, sin agitación, durante los tiempos establecidos en la tabla 6-2 (3 h - 96 h), pág.95.

Cumplido el tiempo se hidrolizó la reacción, para ello se equipó al matraz con termómetro, embudo de adición de líquidos, agitación magnética y trampa para ácido clorhídrico. Se enfrió con un baño de hielo. Se adicionó lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C y agitación, una solución de 7.5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 50 ml de agua helada. Hubo formación de un sólido. Se dejó la agitación por 30 minutos para alcanzar la homogeneidad de la mezcla.

La mezcla de reacción se sometió a destilación por arrastre de vapor, generado por una olla de presión. Se midió el volumen de nitrobenzeno recuperado, el cual fluctuó entre 3 ml y 18 ml.

El sólido se separó por filtración al vacío. Se lavó con ácido clorhídrico al 10% y con agua tibia. Se secó en la estufa. Se obtuvo rendimientos de producto crudo entre 58.7 y 86.9 %. Presentó las coloraciones y puntos de fusión indicados en la tabla 6-2 (p. 95). Se efectuó cromatoplaaca a cada uno de los sólidos obtenidos, eluidos en el sistema I. Se observaron varias manchas para cada tiempo de reacción, la tabla 6-6. (p. 98) muestra el Rf de la mancha que corresponde al Fenbufén.

El producto crudo se disolvió en 200 ml de carbonato de sodio al 3%. A una temperatura entre 70-85 °C se filtró al vacío. El filtrado se llevó a pH 1 con ácido sulfúrico 6N, precipitó el Fenbufén, se separó por filtración al vacío y se lavó con agua. Se secó en la estufa y se obtuvo rendimientos del 56.8 al 82.8 % (Tabla 6-3, p.96).

Finalmente se recristalizó de etanol y se obtuvieron sólidos con los puntos de fusión y coloraciones indicadas en la tabla 6-4. (p. 96). Los rendimientos variaron del 45.5 al 68.5%. Se les efectuó una cromatoplaaca eluida en el sistema I, dando una mancha única para cada muestra, con los Rf indicados en la tabla 6-6, pág. 98.

SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO II

El segundo grupo de reacciones que aparecen en la tabla 6-9 (p. 108), se realizaron de manera similar al procedimiento general ya descrito, con las siguientes modificaciones :

La mezcla de reacción ya hidrolizada y homogeneizada se filtró al vacío y se lavó con tolueno . Se llevó a peso constante a temperatura ambiente y se obtuvo rendimientos del 62.5 al 95.6% (Tabla 6-9, p. 98). Se hizo una cromatoplaaca cluida en el sistema I, los 3 tiempos de reacción mostraron una sola mancha. Los Rf se encuentran en la tabla 6-12. (p. 109).

El producto crudo se disolvió en 50ml de carbonato de sodio al 3% y 25 ml de agua. Se obtuvo una solución de pH 9. Se filtró al vacío a una temperatura de 90 °C. Quedando un residuo gris. El filtrado tibio se llevó a pH de 1 con ácido sulfúrico 6 N, apareciendo un sólido que se separó por filtración al vacío y se lavó con agua fría. Se llevó a peso constante a temperatura ambiente. Los rendimientos fueron del 55.0 al 57.6% (tabla 6-10, p. 108). Todos los productos presentaron coloración blanca.

Por último se recrystalizó de etanol. Los productos tuvieron los puntos de fusión y rendimientos señalados en la tabla 6-11, (p. 109). Todos ellos blancos y con una sola mancha al eluir en el sistema I la cromatoplaaca. Los Rf están en la tabla 6-12, p. 109.

El nitrobenzeno se recuperó del filtrado inicial separando la fase acuosa y destilando el tolueno. Se cuantificó el volumen recuperado que fluctuó entre 19-20 ml (tabla 6-14, p. 110).

El nitrobenzeno obtenido se destiló a presión reducida, hasta sequedad, al sólido que quedó se le hizo una cromatoplaca eluida en el sistema 1, obteniéndose varias manchas para cada tiempo de reacción. el Rf de la mancha correspondiente al Fenbufén se muestra en la tabla 6-12, p. 109.

SINTESIS DE FENBUFEN POR METODO III

El tercer grupo de reacciones se efectuó siguiendo el procedimiento general descrito con las siguientes modificaciones:

La mezcla de reacción ya hidrolizada y homogeneizada se filtró al vacío, se lavó con tolueno y con una solución de ácido clorhídrico al 10%. El residuo se dejó secar a temperatura ambiente. Se obtienen rendimientos del 52.1 al 68.4% (Tabla 6-15, p.114).

El producto crudo se disolvió en el volumen de carbonato de sodio al 3% correspondiente a 1.2 equivalentes del producto crudo obtenido y se adicionó el volumen de agua equivalente a 2.4 veces el volumen de carbonato de sodio ocupado. Se obtuvo una solución de pH 9. A una temperatura entre 84 y 92 °C, se filtró. El filtrado se llevó a pH 1 con ácido sulfúrico 6N, precipitando el Fenbufén. Se separó por filtración al vacío y se dejó secar a temperatura ambiente. Se obtuvo rendimientos del 50.2 al 64.8% (Tabla 6-16, p. 114). Todos los productos fueron blancos.

Finalmente se recrystalizó de etanol, bajando la temperatura en la filtración. Se obtuvo un producto puro blanco, con los puntos de fusión indicados en la tabla 6-17, (p. 115) y con rendimientos del 50.0 al 58.5%. Se efectuó una cromatoplaca eluida en el sistema I, se encontró una sola mancha para cada tiempo de reacción con los Rf indicados en la tabla 6-18, p. 115.

SINTESIS DE ANHIDRIDO SUCCINICO

En un matraz bola de 1000 ml se colocó 118 g (1 mol) de ácido succinico al cual se le agregó 204 g (189 ml, 2 moles) de anhídrido acético. El matraz se colocó en un baño de aceite, primero sin agitación y con calentamiento aproximadamente a 150 °C por dos horas para que se disolviera el sólido, y después se calentó a reflujo por 1.5 horas. Se dejó a temperatura ambiente 6 horas y toda la noche en refrigeración obteniéndose cristales blancos con un peso de 79 g, que equivale a un rendimiento del 78.9% y 205 ml de ácido acético.

REFERENCIAS

OBRAS

- 1) BOWMAN Y RAND, FARMACOLOGIA. BASES BIOQUIMICAS Y PATOLOGICAS. APLICACIONES CLINICAS, 2ª Ed., México, Interamericana, 1984.
- 2) DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS, 36ª Ed., México, Ediciones PLM, 1990.
- 3) DICCIONARIO MICROBIOLÓGICO UNIVERSITY, 1ª Ed., México, Interamericana, 1966.
- 4) ENCICLOPEDIA FAMILIAR DE LA MEDICINA Y LA SALUD, New York, H. S. Stutman, 1966, vol. 1.
- 5) FESSENDEN AND FESSENDEN, QUIMICA ORGANICA, 2ª Ed., México, Grupo Editorial Iberoamérica, 1983.
- 6) GOODMAN Y GUILMAN, LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, 7ª Ed., México, Panamericana, 1986.
- 7) HARRISON, PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE, 10th Ed., Japan, Mc Graw Hill, 1983.
- 8) KATSUNG G, BERTRAM; FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA, 3ª Ed., México, El Manual Moderno, 1987.
- 9) MARCH J, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY. REACTIONS, MECHANISMS AND STRUCTURE; 3rd Ed, USA, Wiley-Interscience, 1985.
- 10) MARTINDALE, THE EXTRA PHARMACOPOEIA, 29th Ed., London, The Pharmaceutical Press, 1989.
- 11) MORRISON Y BOYD, QUIMICA ORGANICA, 2ª Ed. en español, México, Fondo Educativo Interamericano, 1986.
- 12) PINE, QUIMICA ORGANICA, 4ª Ed., México, Mc Graw Hill, 1982.
- 13) ROBBING, ANGELL Y KUMAR; BASIC PATHOLOGY, 3rd Ed., USA, Saunders, 1981.
- 14) SAMTER ET AL., IMMUNOLOGICAL DISEASES, 4th Ed., USA, Little, Brown and Company; 1988; vol. II.
- 15) SEGATORE LUIGI Y PULI GIANANGELO, DICCIONARIO MEDICO, España, Teide, 1978.
- 16) SILVERSTEIN, BASSLER Y MORRIL; IDENTIFICACION ESPECTROMETRICA DE COMPUESTOS ORGANICOS, 1ª Ed., México, Diana, 1980.

- 17) SIMON Y CLERC, ELUCIDACION ESTRUCTURAL DE COMPUESTOS ORGANICOS POR METODOS ESPECTROSCOPICOS. TABLAS; 1ª Ed., España, Alhambra, 1970, Tomo 1.
- 18) TAUSSING, MICHAEL J; PROCESSES IN PATHOLOGY. AN INTRODUCTION FOR STUDENTES OF MEDICINE, Great Britian, Blackwell Scientific Publications, 1979.
- 19) TEXT BOOK OF MEDICINE, 16th Ed., Ed. Saunders.
- 20) THE BRITISH MEDICAL ASSOCIATION GUIDE TO MEDICINES AND DRUGS, London, 1988.
- 21) THE MERK INDEX, 10th Ed., USA, Merck and Co., Inc; 1983.

ARTICULOS

- 22) ANDERSON AND BINA, DOUBLE BLIND CROSS-OVER TRIAL COMPARING FENBUFEN AND ACETYL SALICYLIC ACID IN RHEUMATOID ARTHRITIS, *Arzneim-Forsch*, 30(4a), 1980, 735-739.
- 23) BOLTE, H. F., KORALEX A. U., TRAITOR C. E.; TOXICOLOGY STUDIES OF FENBUFEN; *Arzneim-Forsch*, 30 (4a), 1980, 721-724.
- 24) CHICCARELLI ET AL, DISPOSITION AND METABOLISM OF FENBUFEN IN SEVERAL LABORATORY ANIMALS, *Arzneim-Forsch*, 30(4a), 1980, 707-715.
- 25) CHICCARELLI ET AL, METABOLIC AND PHARMACOKINETIC STUDIES WITH FENBUFEN IN MAN, *Arzneim-Forsch*, 30(4a), 1980, 728-734.
- 26) CHILD ET AL, A NEW NON STEROIDAL ANTI-INFLAMATORY ANALGESIC: γ -OXO-(1,1-BIPHENYL)-4-BUTANOIC ACID (FENBUFEN), *Arzneim-Forsch*, 30(4a), 1980, 695-701.
- 27) DEARDEN AND NICHOLSON, CORRELATION BETWEEN GASTRIC IRRITANCY AND ANTI-INFLAMATORY ACTIVITY OF NON STEROIDAL ANTI-INFLAMATORY DRUGS, *J. Pham. Pharmacol*, 36, April 12 (1984), 713-715.
- 28) JACKSON ET AL, REPRODUCTIVE TOXICOLOGY OF FENBUFEN, *Arzneim-Forsch*, 30(4a), 1980, 725-727.
- 29) KOHLER ET AL, A REVIEW OF THE EFECTS OF FENBUFEN AND A METABOLITE BIPHENYLACETIC ACID, ON PLATELET BIOCHEMISTRY AND FUNCTION; *Arzneim-Forsch*, 30(4a), 1980, 702-705.
- 30) MAWDSLEY, A SURVEY OF CLINICAL TRIALS WITH FENBUFEN, *Arzneim-Forsch*, 30(4a), 1980, 740-745.
- 31) MORRIS D. E. AND HARDWAY R. L.; *BR MED J*, 1985, 290, 822.

- 32) ROGERS ET AL. KINETIC OF SINGLE DOSES OF FENBUFEN IN PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY, Clin Pharmacol. Ther; 29, January (1981), 74-80.
- 33) SLOBODA ET AL. THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF FENBUFEN, Arzneim-Forsch, 30(4a), 1980, 716-727.
- 34) STEPHEN C. STINSON, BETTER UNDERSTANDING OF ARTHRITIS LEADING TO NEW DRUGS TO TREAT IT, Chemical and Engineering News, October 16 (1989), p37.
- 35) TOMCUFCIK, CHILD AND SLOBODA; U.S. PATENT 3,784,701; January 8, 1974; assigned to American Cyanamid Co.