



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES UNA OPCION  
TERAPEUTICA Y SUS REACCIONES ADVERSAS:  
"DICLOFENACO SODICO"**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
MEDINA LEYTE BLANCA ANGELES**



**MEXICO, D. F.**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA**

**2004.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE** Prof. RAFAEL RION ARRIOLA

**VOCAL** Prof. NORMA TRINIDAD GONZALEZ MONZON

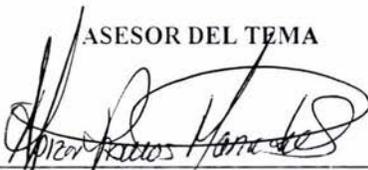
**SECRETARIO** Prof. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

**1er SUPLENTE** Prof. RAUL LUGO VILLEGAS

**2do SUPLENTE** Prof. IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES

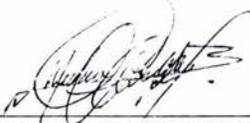
**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: LABORATORIO DE  
TECNOLOGIA FARMACEUTICA.**

**ASESOR DEL TEMA**



\_\_\_\_\_  
M en F. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.

**SUSTENTANTE**



\_\_\_\_\_  
BLANCA ANGELES MEDINA LEYTE

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Blanca Angeles Medina  
Leyte

FECHA: 19 - Noviembre - 04

FIRMA: 

## ***Dedicatorias***

### **A mis Padres:**

Antolin Medina Galarza  
Ma. Luisa Leyte Sandoval

Gracias por el apoyo recibido durante toda mi vida,  
por impulsarme a hacer realidad un sueño, que ahora  
se ve culminado.

### **A mis Hermanos:**

Por que gracias a su apoyo incondicional, he llegado a hacer  
realidad uno de mis anhelos, ¡ser profesionista!, Lo cual lo  
comparto con Javier, Angélica y Héctor.

### **A mi sobrina Claudia Guadalupe:**

Por contagiarme de su alegría y darme incondicionalmente  
su cariño.

### **A mi Abuelita:**

Por darme todo el cariño del mundo y apoyarme durante mi  
formación profesional.

### **A mi Asesor de Tesis:**

Por compartir conmigo sus conocimientos y dedicarnos parte  
de su tiempo para la elaboración de la siguiente Tesis

Con gran respeto a la Universidad Nacional Autónoma de México  
por permitirme hacer realidad mi sueño.

Gracias.

## INDICE GENERAL

<b>INTRODUCCION</b>	1
<b>CAPITULO 1</b>	
Objetivos	2
<b>CAPITULO 2</b>	
Diclofenaco Sódico	3
2.1 Propiedades Farmacológicas	4
2.2 Vias de administración	6
2.3 Efectos adversos del Diclofenaco Sódico	7
<b>CAPITULO 3</b>	
Proceso Inflamatorio	15
3.1 Mediadores de la inflamación	32
<b>CAPITULO 4</b>	
Antiinflamatorios esteroidales y no esteroidales	
4.1 Antiinflamatorios esteroidales	36
4.2 Tratamiento de reemplazo	43
4.3 Antiinflamatorios no esteroidales	46
<b>CAPITULO 5</b>	
Reacciones Adversas de los antiinflamatorios no esteroidales	
5.1 Efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroidales	48
5.2 Reacciones adversas en piel	50
5.3 Infertilidad	51
5.4 Patología Intestinal	52
5.5 Complicaciones Gastrointestinales	54
5.6 Complicaciones Músculo Esqueléticas	58
5.7 Prevención de complicaciones gastrointestinales asociados con los NSAID	61
<b>CAPITULO 6</b>	
Conclusiones	65
<b>CAPITULO 7</b>	
Bibliografía	66

## INTRODUCCION

El propósito fundamental de este trabajo es el de informar al sector salud de los efectos adversos que ocasiona el diclofenaco sódico al administrarlo por períodos prolongados, así como sus efectos terapéuticos en los procesos inflamatorios.

De acuerdo a estadísticas realizadas por el Centro Nacional de causas de Mortandad en los Estados Unidos en 1998, se determino que las complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de este fármaco tiene una mayor incidencia de muertes por esta causa que las asociadas por el mieloma múltiple, cáncer cervical y la enfermedad del Hodgkins.

Los procesos inflamatorios son padecimientos que se encuentran ocultos en algunos tejidos, no se manifiesta hasta que se presenta una inflamación aguda, acompañado de un dolor intenso, por lo tanto, algunos de estos procesos inflamatorios son los responsables de ocupar uno de los primeros lugares de muerte a nivel Nacional, ocasionado por este tipo de padecimientos.

El diclofenaco sódico es el fármaco que más recetan los médicos para tratar las enfermedades degenerativas y los procesos inflamatorios cuando se presentan.

El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroidal, tiene propiedades analgésicas y antipiréticas en menor acción terapéutica, siendo su principal función la inhibición de la ciclooxigenasa, se genera de esta propiedad su actividad antiinflamatoria.

Los efectos secundarios que ocasiona este fármaco es retardar la agregación plaquetaria, puede ocasionar abortos e infertilidad en las mujeres, origina un mal funcionamiento renal, puede ocasionar cáncer en colón, estos efectos no están totalmente comprobados, pero las complicaciones gastrointestinales que este fármaco ocasiona si esta totalmente comprobado, ya que la ciclooxigenasa tipo 1 es la que se encarga de regenerar continuamente la mucosa gástrica la cuál funciona como protector para el estomago y que se encuentra presente en condiciones normales en cada sujeto, cuando se suministra el diclofenaco sódico se inhibe la ciclooxigenas 1 y el uso continuo de este fármaco permite la formación de úlceras gástricas, por tales motivos se debe de informar al consumidor que en caso de presentar nauseas, dispepsia y dolor abdominal debe suspender el tratamiento en caso de presentar hemorragias acudir al hospital más cercano lo más pronto posible.

Con la finalidad de que el paciente tenga una calidad de vida mejor, se recomienda el uso de Ranitidina, Omeprazol y Misoprostol siendo estos fármacos agentes antiulcerantes ya que su función es la de proteger al estomago.

## CAPITULO 1

### OBJETIVOS

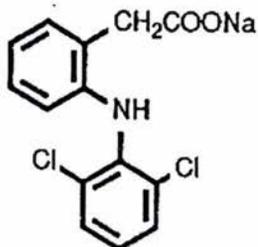
- 1 Conocer las propiedades antiinflamatorias del Diclofenaco Sódico, para lo cual se administra, así como los efectos secundarios que este ocasiona al administrarlo por periodos prolongados.
- 2 Mostrar la importancia de la administración conjunta del Diclofenaco Sódico con otros fármacos antiulcerantes.

## CAPITULO 2

### DICLOFENACO SODICO

El Diclofenaco Sódico es la sal sódica del ácido [O-[(dicloro-2,6-fenil)amino]-fenil]acético cuya formula estructural es la siguiente:

Formula



Klaus Florey; Analytical Profiles of Drug Substance, Vol 19, 1992

Hace varias décadas se sintetizaron más de 200 análogos y experimentaron ensayos biológicos con el objetivo de identificar una sustancia antiinflamatoria eficaz con propiedades físico-químicas adecuadas. Dichas propiedades determinaron la farmacocinética de absorción, la unión a proteínas plasmáticas, la distribución y la excreción así como por ejemplo, interacción con los receptores, o con el sitio activo obteniéndose una actividad antiinflamatoria. Siendo el diclofenaco sódico la sustancia de mayor interés.

Ver VI simposio reumatológico oficial e internacional. Brasil 1987

## 2.1 Propiedades Farmacológicas.

El diclofenaco posee actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Es un potente inhibidor competitivo de la ciclooxigenasa (prostanglandina sintetasa) siendo esta inhibición irreversible "in vitro" e "in vivo". El diclofenaco es uno de los inhibidores más eficaces de la ciclooxigenasa. Gran parte de su actividad antiinflamatoria se deriva de esta propiedad.

### Propiedades Farmacocinéticas.

Después de ingerir el diclofenaco este se absorbe en forma rápida y completa, alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en un término de 2 a 3 horas. La administración simultánea con los alimentos torna lento el ritmo de absorción. Se advierte un efecto de primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta sólo el 50% del fármaco aproximadamente. El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media en plasma es de 1 a 2 horas. Se acumula en líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración de su efecto terapéutico que es más largo que su vida media plasmática. El diclofenaco se metaboliza en hígado por acción de las isozimas de la sub familia CYP2C del citocromo P450, para hidroxidiclofenac4 que es un metabolito principal y otras formas hidroxiladas, los metabolitos se excretan en orina (65%) y en bilis (35%).

### Metabolitos y eliminación

En cuanto a la biotransformación, el diclofenaco sódico se metaboliza en hígado por acción de isozimas en un 50% y sufre una hidrólisis y conjugación con el ácido glucurónico de alrededor del 60% de la dosis administrada se excreta con la orina en forma del conjugado glucurónico de la molécula intacta, menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina como metabolitos por la bilis en las heces

Ver W.R. Nigal Williamson. Antiinflammatory compounds clinical pharmacology 1990

## Aplicación Terapéutica.

Condiciones clínicas en las que el diclofenaco sódico es eficaz.

- ❖ Artritis reumatoide.
- ❖ Artritis reumatoide juvenil
- ❖ Artritis psoriática
- ❖ Espondilitis anquilosante.
- ❖ Artrosis en diferentes localizaciones.

Estados dolorosos de columna vertebral:

- ❖ Síndrome cervico-bronquial.
- ❖ Ciática
- ❖ Lumbalgia

Reumatismo extra-articular:

- ❖ Periartritis húmero-escapular.
- ❖ Tendinitis
- ❖ Bursitis. etc.

Estados dolorosos postraumáticos y pos operatorios en:

- ❖ Cirugía general.
- ❖ Ortopedia.
- ❖ Odontología.
- ❖ Obstetricia.
- ❖ Otorrinolaringología.
- ❖ Artritis gotosa.

Inflamaciones agudas y crónicas caracterizadas por dolor y fiebre:

- ❖ Otorrinolaringología
- ❖ Ginecología
- ❖ Urología.
- ❖ Oftalmología.
- ❖ Pediatría

Ver VI simposio Reumatológico oficial e internacional, Brasil 1987

## **2.2 Las vías de administración del Diclofenaco Sódico son: oral, tópica, oftálmica y parenteral.**

### **La administración vía oral.**

Esta es la vía más conveniente para acceder a la circulación sistémica, siempre y cuando no existan factores que se opongan.

La administración oral no siempre permite obtener concentraciones plasmáticas lo suficientemente elevadas como para ser efectivas, algunos fármacos son absorbidos en forma impredecible o errática, cuando los pacientes tienen un mal funcionamiento de la absorción. No debe administrarse fármacos por vía oral a los pacientes con intolerancia gastrointestinal, y está suprimida en el coma.

### **La administración vía tópica.**

La administración tópica es la acción directa del fármaco sobre la superficie de la piel su acción es casi nula o escasa sobre las capas profundas de la misma.

Un gran número de fármacos tópicos se aplican a la piel, y a las mucosas como lo son fármacos oculares, vaginales, etc.

Es probable que en el hombre la absorción percutánea ocurra principalmente desde la superficie. Se produce absorción a través de los folículos pilosos, pero estos ocupan una parte demasiado pequeña de la piel total en el ser humano como para tener una importancia primaria. La absorción a través de las glándulas sudoríparas y sebáceas en general parece ser menor cuando el fármaco se frota energicamente, aumenta la cantidad del preparado que es forzada hacia los folículos pilosos y las glándulas, la fricción también fuerza parte de la sustancia a través de la capa córnea sin dispersión molecular, ni difusión a través de la barrera. Cuando la piel está enferma o presenta abrasiones, la barrera cutánea puede estar alterada o ser defectuosa, de modo que la absorción percutánea pueda ser aumentada.

En la administración oftálmica se utiliza regularmente cuando el paciente se ha operado de cataratas.

## **La administración parenteral.**

El incremento del uso de la administración de los parenterales se debe en gran parte al número de ventajas que tiene con respecto a las otras vías de administración.

- Se obtiene una respuesta fisiológica inmediata después de la administración de esta en algunos casos clínicos donde el individuo presente los siguientes padecimientos como lo es un paro cardíaco, asma, shock, infarto cerebral, coma, etc.
- Se requieren cuando los fármacos se descomponen al atravesar el aparato digestivo por el ácido gástrico que aquí se libera, como es el caso de la insulina, algunas hormonas, así como algunos antibióticos.
- Se debe de administrar los parenterales en casos en que el paciente presente náuseas, vómito o se encuentre en estado inconsciente y no se le pueda administrar por ninguna otra vía.
- Cuando se pretende mantener los efectos terapéuticos elevados, sin estar ingiriendo demasiadas tabletas, se puede lograr esto con la aplicación de por lo menos dos ampollitas.
- Regularmente esta vía es muy utilizada por anestesiólogos y dentistas por la facilidad de trabajo con los pacientes, pues lo que se pretende es que se logre un efecto terapéutico lo más rápido posible.
- En casos en los que se requiere de un efecto terapéutico elevado durante varias horas sin que este se vea disminuido como lo es los esteroides y la penicilina.

Herbert A. Lieberman Pharmaceutical Dosage 1997

### **2.3 Efectos adversos del Diclofenaco Sódico.**

El papel fundamental de los antiinflamatorios no esteroideos es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX).

En los años 90 se puso en claro la presencia de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que actúa enzimáticamente en la mediación y la producción del metabolito del ácido araquidónico y que actúa en el sitio de la inflamación, pero no en todos los tejidos normales, como en la mucosa gástrica normal (donde la COX-1 es expresada). La COX-2 hoy en día no se

conoce exactamente cual es su función en humanos y lo que se conoce de ella es la información obtenida en el laboratorio, experimentando con animales.

La información obtenida de la actividad de la COX-2 en la fisiología normal, es que actúa en el desarrollo y en la reproducción biológica. En condiciones de estrés o de un proceso patológico se presenta un mal funcionamiento renal, uterino, se incrementa la posibilidad de cáncer en el colon.

La habilidad de los antiinflamatorios no esteroideos es la de suprimir la inflamación en relación con la habilidad de la inhibición del ácido araquidónico y sus metabolitos.

La COX es una molécula predominante en la acción de los antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento terapéutico y los efectos tóxicos, también es importante en la síntesis de las prostaglandinas, la ciclooxigenasa es la primera enzima en la biosíntesis del ácido araquidónico a PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> precursores de prostanoideos que una vez activadas se vuelven un mediador potente local a través del torrente sanguíneo.

La diferencia entre la ciclooxigenasa 1 y 2 consiste en su distribución, regulación y expresión de las mismas; Los genes de la COX-2 contienen un gran número de elementos transcripcionales regulado por los genes. En contraste con los genes de la COX-1 se transcriben continuamente a algunos tejidos. La adición de la COX-2 en su RNAm que contiene múltiples secuencias de "AUUUA" disminuye la estabilidad, La COX-1 es más estable en su RNAm. Tal diferencia en la biosíntesis del control regulatorio conduce a la inducibilidad y regulación de la expresión de la COX-2 en respuesta a la variabilidad de un mediador químico por ejemplo las hormonas, el proceso inflamatorio, citocinas etc.

Donde COX-1 parece totalmente insusceptible a tal influencia. Los glucocorticoides por ejemplo, expresan la COX-2, pero no la COX-1 de su RNAm, y se suprime solamente la actividad de la COX-2 durante la respuesta al estrés.

Otra de las diferencias entre COX-1 y COX-2 incluye la actividad de que la COX-2 cataliza el ácido araquidónico que se produce dentro de algunas células, y la COX-1 utiliza el ácido araquidónico de cada célula.

La actividad de la ciclooxigenasa juega un papel importante en los procesos inflamatorios y la inducción de la COX-2 esta relacionada con los problemas de artritis reumatoide y de osteoartritis. Los resultados de los estudios bioquímicos, farmacológicos y clínicos han demostrado que es un potente antiinflamatorio y un buen analgésico, pero también se demuestra que cuando se limita a la COX-1 se relaciona con los problemas

gastrointestinales que se ocasionan.

Recientemente se han observado que ambas ciclooxigenasas juegan papeles importantes en la función física y patofisiológicas. Específicamente la COX-2 que es la mediadora de la producción de los prostanoideos y se vincula con el mal funcionamiento renal, uterino y en el cáncer de colón, la posibilidad del incremento de la enfermedad de Alzhaimers.

Lipsky COX-2 inhibitors, The Journal of rheumatology 1999, vol. 26, supplement 56

### **Función renal.**

La COX-1 en el riñón produce un vaso dilatación en la circulación del plasma renal manteniendo la velocidad de flujo durante la filtración glomerular y el sistema de vaso constricción en condiciones de estimulación de la angiastensina.

Algunas PGE que sean reportado por la inhibición de la retención del cloro en la asa ascendente de Henle, son las dos isoenzimas de la COX que tienen diferentes efectos renales por las síntesis de distintos prostanoideos que actúan con receptores específicos en diferentes sitios.

Lipsky COX-2 Inhibitor, The Journal of Rheumatology 1999, vol. 26, supplement 56

### **Integridad del tracto gastrointestinal.**

La COX-1 es la isoenzima que predomina de las COX en el tracto gastrointestinal sano. La inhibición de la COX-1 que se induce como mecanismo primario de los NSAID se cree que produce los efectos adversos en el epitelio intestinal y en la mucosa gástrica, por ejemplo la COX-1 juega un papel importante en la regeneración y protección de la mucosa gástrica.

Evidencias recientes indican que el papel de la COX-2 no está completamente definido en el tracto gastrointestinal. En infección intestinal, las células epiteliales son las responsables de expresar la COX-2, la cuál produce la PGE2, la cuál guía el flujo del cloro así como ayuda a fluir a la bacteria del intestino. El papel fundamental de la COX-2 en la inflamación, tiene como consecuencia implicaciones gastrointestinales.

Lipsky COX-2 inhibitor, The Journal of Rheumatology 1999, Vol.26, supplement 56.

## **Función sobre el cerebro y los nervios.**

El mecanismo de los antiinflamatorios no esteroideos al parecer induce la reducción de la fiebre al comienzo de la inducción de la COX-2 en el endotelio del cerebro. En un modelo experimental de ratas se inyectó intraperitonealmente lipopolisacáridos que son la causa de la inflamación local y que es estimulada por las citocinas, tal como la IL-1B, las cuales inducen a la COX-2 de las células epiteliales del cerebro.

Otro ejemplo de la inducción de la COX-2 en el cerebro comprende a las células microglial. Las células microglial son responsables directas de los lipopolisacáridos expuestos, este evento probablemente suceda sólo con infecciones producidas por bacteria en el cerebro. La COX-2 que se produce en las células microglial no son inducidas por las citocinas ni por una respuesta inflamatoria.

La separación de la COX-2 de la regulación neuronal de la respuesta del proceso inflamatorio es relevante dado las recientes evidencias de la influencia de dicha coenzima en el desarrollo y adaptación neuronal. La etapa final de la de maduración del cerebro coincide con la actividad de la COX-2 por consiguiente en toda la vida de un adulto la COX-2 permanece como un modulador responsable y específico de las neuronas. Por ejemplo la COX-2 induce fuertemente la posinápsis dentrítica y la excitación de las neuronas en un mayor proceso en el centro del cerebro de las ratas. La asociación de la COX-2 y la degeneración neuronal se ve inducida por el estrés, estimulación del glutamato y estados depresivos. por lo tanto sugiere que el papel de la COX-2 depende de la producción de prostanoideos. que pueden complicar la pérdida selectiva de la formación y la conexión neuronal.

Lipsky COX-2 Inhibitors, The Journal Rheumatology 1999, vol. 26 suplement 56.

## **Función en útero y ovarios.**

Los estudios recientes demuestran que el mecanismo de la contracción uterina se desarrolla por la liberación de la PGE2a induciendo la leuteolisis.

La COX-2 está implicada en la mediación en una etapa del ciclo reproductivo de la mujer. Estudios con respecto al uso de la COX-2 demuestran un deterioro reproductivo en la

ovulación, fertilización e implantación.

Se indujo la COX-2 inmediatamente después de subir los niveles de la hormona leutilizante. la primera observación encontrada de la isozima en un evento fisiológico normal, la inducción de la COX-2 acompaña el desarrollo de oocytos normales, depende de la producción de prostanoïdes probablemente guiado por la generación de enzima proteolíticas en la ruptura de folículos.

En la fertilización, la COX-2 juega un papel importante en la implantación del embrión en el miometrio. Dado que la enzima COX-1 es aparentemente específica para los receptores de la PG e interaccionan con el embrión, La COX-2 y los receptores de la PG parecen ser mediadores en la implantación.

Lipsky, COX-2 inhibitors The Journal of Rheumatology 1999, vol. 26, supplement 56

### **Hueso.**

Los prostanoïdes están asociados con la reabsorción y la formación del hueso.

Dos citoxinas están relacionadas con la inflamación del hueso IL-1B65 y IL-666, al inducir la COX-2 en la medula del hueso y el resultado de los prostanoïdes aparece en la estimulación al catabolismo de los osteoclastos y al anabolismo de los osteoblastos. Otro factor desarrollado en la inducción COX-2 es la amplificación del osteoblasto y osteoclasto. Incluyendo la fuerza vibracional, el paso de los fluidos y la hormona paratiroïdea. Las citoxinas IL-4 y IL-3 inhiben la reabsorción del hueso por suprimir COX-2 dependiente de la síntesis de prostanoïdes en los osteoblastos.

Lipsky, COX-2 inhibitors. The Journal of Rheumatology 1999, Vol 26 supplement 56.

### **Enfermedad de Alzheimer.**

El uso de los antiinflamatorios no esteroïdales parecen proveer alguna protección para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Existen evidencias de que ambas mantienen y reclutan la teoría del daño neuronal causada directamente por la inflamación crónica activada por las células microglial y por las lesiones cercanas al cerebro; también se ha propuesto que el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer se ve incrementa por el estrés, inducción de la COX-2 en las neuronas y por la

muerte celular por apoptosis. Otro punto de la hipótesis es el desarrollo del flujo capilar al cerebro es la causa de la coagulación intravascular y la isquemia que son la causa del daño cerebral. En esta situación la acción antitrombótica de los NSAID está relacionada en la protección contra el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Lipsky. COX-2 inhibitors, The Journal of Rheumatology 1999, vol. 26, supplement 56

## **Cáncer.**

Se reportado dos tipos de COX-2 las cuales actúan en el desarrollo de carcinogénesis por lo cual se tiene que suprimir el tratamiento con los antiinflamatorios no esteroideos. En humanos y animales que presentan tumores de colon encontrándose niveles elevados de la COX-2 y en la mucosa intestinal normal se tiene poca expresión de la misma. En células epiteliales, la expresión de la COX-2 está asociada con el incremento de la adición de la matriz extracelular y la resistencia a la apoptosis la cual puede ser reversible al inhibir a la COX-2.

La enzima de la COX, cataliza el primer paso del metabolismo del ácido araquidónico a prostanoideos juegan un papel principal en muchos sistemas fisiológicos. Hay dos distintos isomorfos de la COX y son:

COX-1 La cual tiene la función de llave necesaria para la regulación hemostática.

COX-2 se sabe que está se ve inducida por la excitación posináptica neuronal en el cerebro, riñón, ovarios, útero, hueso, epitelio intestinal en el carcinoma de células. adenoma en colon. La COX-2 tiene una amplia actividad biológica y una alteración potencial en algunas actividades fisiológicas específicas o mecanismos de protección por la inhibición de la COX-2.

La COX-2 al parecer juega un importante papel en los procesos patológicos, en el dolor y inflamación, en estudios recientes sobre la investigación de la utilidad de la inhibición de COX-2 tal como poliposis colonica, cáncer colorectal y enfermedad de Alzheimer están profundizando más sobre estos efectos y como se pueden prevenir.

La nueva clase de medicamentos empleados como analgésicos y antiinflamatorio, son compuestos selectivos que inhiben a la ciclooxigenasa (COX-2), la cual proviene de diferentes tipos de toxinas asociadas con fármacos de los antiinflamatorio no esteroideos.

este tipo de antiinflamatorio tiene especialmente efectos adversos a nivel gastrointestinal, pero son de gran importancia en la medicina clínica en especial en los tratamientos para la artritis reumatoide.

El antiinflamatorio no esterooidal tiene un modo de acción atribuido a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y por lo tanto el proceso pro inflamatorio es mediado por el metabolismo del ácido araquidónico. A través de otro mecanismo de acción para los antiinflamatorios no esteroideos reconocen la acción de la ciclooxigenasa, inhibiendo la respuesta inflamatoria de los mismos.

El diclofenaco induce peligro por los efectos adversos que produce en un órgano vital como lo es la mucosa gastrointestinal la cual ocasiona la posibilidad de una ulcera gástrica así como hemorragia, perforación gástrica que puede llegar a ocasionar la muerte.

Lipsky, COX-2 Inhibitors, The Journal of Rheumatology 1999, vol.26, supplement 56.

### **Efectos sobre la hemoglobina.**

Algunos estudios realizados a los antiinflamatorios no esteroideos inducen a los problemas gastrointestinales que conllevan a la pérdida de sangre que esta asociada a la anemia.

Se realizo un estudio con 1000 pacientes que padecen de osteoartritis y artritis reumatoides los cuales son tratados con el diclofenaco sódico, se observa que presenta un declive en la concentración de hemoglobina durante los cuatro primeros meses por lo cual se tiene que suspender el tratamiento con este fármaco y buscar otro tipo de fármacos antiinflamatorio que no tenga dichos efectos.

Los efectos agonistas asociados a los NSAID con el decremento de la hemoglobina se atribuye a la pérdida de sangre producida por los problemas gastrointestinales crónicos. Los cuales se pueden ver disminuidos si se utiliza el diclofenaco/misopropol, al realizar estudios de pacientes con dicho medicamentos se observo que la calidad de vida de dichos sujetos se ve mejorada al disminuir el riesgo de presentarse una anemia y la posibilidad de ser prevenida ya que la sintomatología que se presenta con este fármaco es la debilidad y la fatiga.

Lipsky, COX-2 inhibitors, The Journal of Rheumatology 1999, vol.26, supplement 56.

## **Efectos potenciales del analgésico y antiinflamatorio no esterooidal.**

Los antiinflamatorios no esteroideos tienen un efecto antiinflamatorio a través de la inhibición de la ciclooxigenasa y de la regulación de las prostaglandinas. La habilidad del misoprostol es la inhibición del tejido mediado por eventos de varias citocinas y por otros procesos que tienden a ser comprensibles. La actividad *in vitro* de este compuesto revela la inhibición del inter leucinas -1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral y el tromboxano se relacionan con los monocitos humanos, protección de las células del tubúlo renal, la inhibición de histamina relacionadas con células humanas; La disminución de la interleucinas -1 induce a la inhibición del cartilago humano y a la síntesis del proteoglicano, a la estimulación del proteoglicano tipo 1 y tipo 2 de la síntesis de la colágena en el cartilago de la osteoartritis, y la inhibición en la estimulación de citocinas relacionadas con la fagocitosis, un proceso responsable de la pérdida subsecuente a realizarse un reemplazo.

Los efectos de misoprostol y diclofenaco en animales vivos son más remarcables, en las observaciones que se tienen basadas en su dogma. La actividad antiinflamatorio *in vivo* incrementa los efectos de potenciación en un rango de 2 horas se ve inducido el edema en el modelo de las ratas, el control es un adyuvante de artritis en ratas, la inhibición de endotoxinas y la inducción de la necrosis en el tejido de la rata. En este modelo se nota el sinergismo entre el diclofenaco y el misoprostol que se encuentra reportado, con la reducción de la inflamación del infiltrado celular.

Con respecto a la analgesia el misopropol es más potente que el diclofenaco. Un particular interés se observó la trigeminal neuralgia en pacientes con múltiples esclerosis.

El diclofenaco/misopropol tiene una gran relevancia en el incremento del nivel y duración del efecto analgésico para el control de la artritis.

Finalmente este sinergismo beneficia la actividad observada entre el diclofenaco y misopropol *in vivo* en el cartilago de osteoartritis humano.

Lipsky. COX-2 inhibitors. The Journal of Rheumatology 1999, vol. 26, supplement 56.

## CAPITULO 3

### PROCESO INFLAMATORIO

La inflamación es uno de los procesos patológicos más frecuentes e importante que se encuentran en la práctica de la medicina. El médico en ejercicio observa con más frecuencia que las enfermedades degenerativas, neoplásicas, congénitas, inmunológicas o tóxicas. En algunas de sus múltiples formas y manifestaciones, la inflamación se esconde tras la causa de muertes más importantes del mundo actual: La infección, además, representa una característica permanente de muchas otras enfermedades que pueden no ser mortales pero, que sin embargo, provocan grandes sufrimientos e incapacidad: la inflamación se oculta detrás de la artritis reumatoide, las cardiopatías reumáticas, acné, psoriasis, enfermedades hepáticas y renales crónicas y otras.

A un cuando durante mucho tiempo se considero un mecanismo de defensa, la inflamación es también directamente responsable de muchos de los síntomas y complicaciones de numerosas enfermedades, como en los ejemplos siguientes: La necrosis del exudado inflamatorio ocasiona la formación de cavidades en la tuberculosis, un exudado inflamatorio espeso, fibrinoso obstruye las vías respiratorias superiores en la difteria, y en los émbolos múltiples de la endocarditis bacteriana subaguda están compuestos por fibrina, bacterias y células inflamatorias.

La gran frecuencia de la inflamación, empero, es sólo a medias la razón del lugar prominente que ocupa este proceso en medicina. La otra mitad es que, oculto en parte por la complejidad de los cambios bioquímicos, morfológicos y funcionales que tienen lugar durante la inflamación, se encuentra en ella un interesante ejemplo de homeostasis.

La homeostasis es consecuencia de procesos automáticos, autodeterminados, que pueden analizar dentro de su propio contexto sin recurrir a conceptos mágicos o no científicos.

La inflamación es la reacción local de los tejidos conectivos vascularizados a la agresión. Los cambios en las células parequimosas, consideradas como las lesiones predominantes, fueron relegados a un segundo plano y en la actualidad se admite que son degenerativos. Todos los elementos que integran los tejidos conectivos vascularizados participan de la inflamación y, por lo tanto, cuanto más complicado sea el tejido más complejo será el cuadro del proceso inflamatorio. (Ver la Fig. 1).

Se divide en dos clases. Inflamación aguda y la segunda a las variedades crónicas del proceso.

Ver Ruy Pérez Tamayo, Introducción a la patología, 1998.

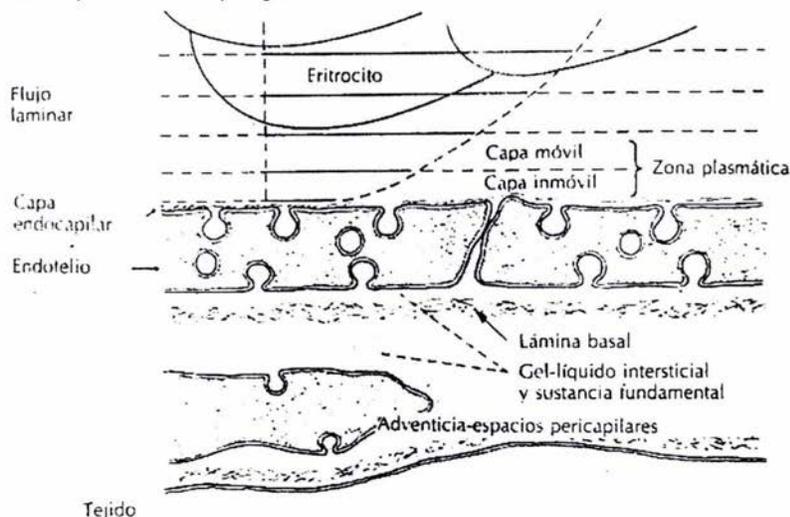


Figura: 1 ESQUEMA QUE PROPORCIONA LA ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LA PARED CAPILAR.

RUY PEREZ TAMAYO, INTRODUCCION A LA PATOLOGIA, MECANISMO DE LA ENFERMEDAD, ARGENTINA, 1992.

## A) INFLAMACION AGUDA

En el área inflamada los eritrocitos se encuentran en los vasos sanguíneos de pequeños calibres, se aglutinan y forman rouleaux que se adhieren momentáneamente a las células endoteliales. Cuando la lesión es incipiente o de poca intensidad, los eritrocitos son transportados por el flujo sanguíneo fuera del área lesionada y pierde su adhesividad con apariencia normal en todos los demás aspectos. Pero cuando la lesión es grave o ha transcurrido algún tiempo de 2 a 4 horas, los eritrocitos se mantienen adheridos al endotelio y se acumulan dentro de la luz hasta que se interrumpe por completo la circulación. También se observa aumento de adhesividad de las plaquetas que se adhieren al endotelio vascular. De manera similar los leucocitos aparecen también adheridos a la pared del vaso; en efecto, el fenómeno se ve antes y es más intenso en estas células que en cualquier otro elemento es más evidente en venulas que en capilares o arteriolas.

## ***Exudado Inflamatorio***

Cuando se examina un preparado histológico con inflamación aguda se observa gran cantidad de células entre las cuales predominan generalmente los leucocitos polimorfonucleares, aunque existen otros elementos diversos como macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, mastocitos, células gigantes y otros. La gran mayoría de estas células provienen de la sangre.

La mayoría de las células de un exudado inflamatorio posee la capacidad de moverse. Cuando la dirección de este movimiento esta determinada por las sustancias que se encuentran en el medio, el proceso recibe el nombre de quimiotáxis. Si los movimientos de las células están dirigidos hacia la sustancia estimulante, la quimiotáxis es positiva. Por lo general la quimiotáxis no implica aumento de la velocidad de desplazamiento; es solamente un cambio de dirección de la célula, si bien esto también es discutible, por ejemplo la bacteria atrae los leucocitos polimorfonucleares de una manera que depende estrictamente de la dosis, las bacterias que se encuentran en proceso de proliferación rápida son más quimiotácticas que las que proliferan lentamente, los virus no influyen sobre los movimientos celulares, pero algunos parásitos son activamente quimiotácticos como el *P. Vivax*. Muchas sustancias quimiotácticas importantes son de carácter endógeno y se producen durante la inflamación aguda.

El encuentro con agente quimiotáctico es muy importante en la vida fisiológica de un fagocito: muchas cosas maravillosas les suceden a la célula por lo que se destacan tres puntos:

- El inicio de estos cambios se produce casi instantáneamente después de la exposición de la célula al gradiente quimiotáctico.
- Muchos de estos cambios transforman el leucocito en una célula móvil, hiperadherente, metabólicamente activa con una membrana de superficie plegable.
- Existe una influencia fundamental que ejercen los factores quimiotácticos para provocar todos estos cambios.

A partir de las primeras descripciones de la inflamación aguda, se observo que las diversas células se acumulan en el exudado con diferentes velocidades. Las primeras células que aparecen en el intersticio de los tejidos son los leucocitos polimorfonucleares: después de

algunos días se encuentran macrófagos en cantidad considerable mientras que los leucocitos polimorfonucleares todavía pueden ser abundantes o disminuir su cantidad. Las últimas células que se hacen presentes son los linfocitos.

Aun en procesos inflamatorios agudos en los cuales generalmente hay predominio de macrófagos y linfocitos, como la fiebre tifoidea o la tuberculosis, al comienzo predominan los leucocitos polimorfonucleares; este simple hecho sugiere las siguientes explicaciones:

- A) La migración de macrófagos y linfocitos se produce tardíamente como respuesta a diferentes sustancias quimiotácticas
- B) Los macrófagos derivan principalmente de los tejidos y no de la sangre, lo cual implica una movilización más lenta
- C) La migración de leucocitos polimorfonucleares es simultánea, pero su respectiva resistencia al organismo que causa la inflamación aguda es diferente, de modo que después de la muerte de los leucocitos habría un predominio de macrófagos.

Es mucho lo que podemos conocer acerca de la naturaleza del agente etiológico, el grado de lesión de tejido y aun el posible desenlace de los diferentes procesos inflamatorios agudos si examinamos el aspecto microscópico del exudado inflamatorio los cuales se clasifican de la siguiente manera:

- 1) Seroso, cuando la lesión de los tejidos ha sido mínima y lo que se acumula es casi puramente plasma, como se ve con frecuencia en las inflamaciones agudas de la pleura o las articulaciones.
- 2) Purulento se caracteriza por el predominio de leucocitos polimorfonucleares muertos, o en proceso de muerte o fibrina, y es típico encontrarlo en el empiema neumocócico o la peritonitis.
- 3) Fibrinoso habla por sí mismo y el mejor ejemplo se encuentra en la pericarditis que se observa a menudo en pacientes que mueren por insuficiencia renal crónica.
- 4) Hemorrágico suele estar acompañado por la destrucción masiva de los tejidos, como la pancreatitis necrosante.
- 5) Membranoso es el resultado de la combinación de fibrina, bacterias y leucocitos polimorfonucleares, mezclados generalmente con epitelio necrosado, tal como se ve en la difteria o en la colitis membranosa.

Sin duda el tipo microscópico más frecuente de exudado inflamatorio agudo es una mezcla de todo, un verdadero potaje inflamatorio del cual hemos mencionado varios ingredientes y

todavía aparecerán muchos más. Este exudado mixto de la inflamación aguda es consecuencia de dos condiciones importantes: primero, el carácter continuamente cambiante del proceso inflamatorio determina que lo que podría comenzar como un exudado fibrinoso se transforme en hemorrágico en las horas siguientes, seguido por un periodo purulento, que puede cambiar a otro más seroso cuando llama nuestra atención por primera vez; y segundo, en la actualidad muy pocas veces el médico examina un exudado inflamatorio que no haya sido sometido previamente a las influencias modificadoras del tratamiento médico.

En su gran mayoría los exudados inflamatorios agudos presentan el mismo cuadro microscópico previsto de infiltración general de leucocitos polimorfonucleares. un poco de edema aquí un poco de hemorragia allá, necrosis y fibrina en todas partes.

Consideramos que un mediador inflamatorio es cualquier sustancia endógena cuya concentración aumenta en el sitio del traumatismo inflamatorio en asociación con la aparición de por lo menos una respuesta o cambio estructural del tejido.

En la actualidad existen varios centenares de sustancias que aspiran a tener el papel de mediadores químicos en la inflamación aguda; existen dos buenas razones para la multiplicación de los mediadores químicos: La primera es que en la inflamación aguda hay muchas cosas que requieren mediación; es muy grande el número de fenómenos aislados que contribuyen a formar el cuadro completo de lo que se llama inflamación aguda. La segunda razón es que multiplicando el número de pasos necesarios para conducir un solo mensaje biológico aumenta simultáneamente la posibilidad de un control exquisito.

El valor biológico de la inflamación aguda es tan fundamental que la naturaleza ha tejido alrededor de ella una red muy complicada y reiterativa de mediadores y controles para garantizar su mantenimiento.

Los mediadores químicos endógenos presentados de acuerdo con el tipo de cambios inflamatorios en los que parecen que actúan principalmente, los cuales pueden ser la permeabilidad capilar, cambios celulares o lesión de los tejidos y también su origen que puede ser el plasma o los tejidos.

La reacción inflamatoria describe cuatro características que son: tumor, rubor, calor y dolor.

Ruy Pérez Tamayo, Introducción a la patología, 1998.

En el orden anatomopatológico la respuesta inflamatoria tiene varias características:

1. - Infiltración Leucocítica con marginación y migración extravasculares. Durante la respuesta inflamatoria precoz los leucocitos son, en su mayor parte, neutrófilos; en ocasiones pueden predominar los eosinófilos. Al hacerse más crónica la respuesta inflamatoria aparecen más histiocitos y otras células mononucleadas.
2. - Vascularidad aumentada. El rubor es debido, en gran parte, a la dilatación capilar resultante de la relajación de la musculatura lisa de las arterias precapilares.
3. -Aumento de líquidos extravascular localizados. La permeabilidad vascular aumentada produce el tumor.
4. - Destrucción histica. Si la respuesta inflamatoria es de suficiente duración los tejidos locales afectados son destruidos. Crónicamente son, a menudo, sustituidos por tejido fibrosos
5. - Coagulación o anticoagulación localizadas realizadas por coagulación con arteriolas y venulas.

La respuesta inflamatoria es fundamentalmente un mecanismo de defensa originado por la lesión histica, muerte celular o por invasión de bacterias u otros gérmenes patógenos. La leucocitosis aporta un mecanismo por el cual las bacterias pueden ser muertas o neutralizadas y, además, proporcionan mediadores de la respuesta inflamatoria.

Las reacciones que comprende la respuesta inflamatoria pueden ser desencadenada por los mediadores generados localmente en los tejidos. El elemento aislado más importante es la migración de los leucocitos hacia la zona de inflamación. Esta migración esta dirigida por sustancias químicas, las leucotoxinas, que provocan el desplazamiento de los leucocitos contra un gradiente de concentración de la sustancia.

Daniel P. Saites. Inmunológica Básica y Clínica, 1996

El plasma contiene tres sistemas proteicos interrelacionados que producen mediadores químicos el aumento de la permeabilidad vascular, a saber el sistema de las cininas, el sistema del complemento y el sistema de la coagulación de la sangre.

El sistema de las cininas: esta compuesto por una serie de proteínas (muchas de ellas con actividad enzimática) que a través de una serie de reacciones de manera de una cascada forman un numero de pequeños péptidos con actividad vascular. Las cininas comienzan con

la activación del factor XII y después de varios pasos termina con la bradicinina, un nanopéptido con varios efectos farmacológicos como la contracción del músculo liso, la dilatación y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y el dolor.

La vida de la bradicinina es muy breve debido a la presencia de gran cantidad de cininasas en el plasma y en los tejidos.

El sistema del complemento también está compuesto por una serie de proteínas, la mitad de ellas con actividad enzimática, que pueden ser activadas por dos vías diferentes, llamada la vía clásica, y la vía alternativa y que, durante una serie de reacciones en cascada genera varios péptidos de gran interés en la inflamación aguda.

Sistema de coagulación de la sangre, el cual genera fibrinopeptido (por acción de la trombina sobre el fibrinógeno durante la coagulación sanguínea) que tiene la capacidad de inducir la filtración vascular.

La más potente de estas es el fragmento de C5, C5a, que es eliminado por la acción del complejo C4, 2,3 o del complejo C3b-factor B. C4a el producto de la división de C3, es así mismo una potente leucotoxina.

La inflamación es una respuesta que no se limita solo a estímulos inmunitarios. Las células y mediadores químicos de la inflamación se pueden activar por medios físico no inmunitarios tales como lesión, traumatismo, calor y sustancias Químicas ambientales o endógenas que lesionan tejido.

La inflamación inducida por medios inmunitarios inicia con el reconocimiento específico del antígeno, pero los eventos que siguen no tienen especificidad inmunitaria. La inflamación es un método eficaz de protección contra microorganismos patógenos invasores, y recuperación de la infección, por ejemplo inmunidad protectora, las células y mediadores químicos que participan en la inflamación también son capaces de lesionar tejidos e interferir con el funcionamiento de los órganos dentro del individuo.

La inflamación mediada por complejos inmunitarios se refiere a la respuesta inflamatoria celular que aparece después de la reacción de un antígeno y un anticuerpo, y la activación subsecuente del sistema del complemento. La inflamación generada por el complemento funciona en la inmunidad y en la hipersensibilidad.

La inflamación mediada por IgE se refiere a la respuesta inflamatoria mediada por la reacción de antígeno con anticuerpos IgE que ocupa el receptor específico sobre las células cebadas. La interacción de antígeno con estos anticuerpos fijados a células provocan que se

degranule la célula cebada, libere ciertos mediadores preformados, y genere otros mediadores de novo. El resultado es una respuesta de dos fases, con un efecto inicial inmediato sobre vasos sanguíneos, músculo liso y glándulas secretoras, seguido más tarde por una respuesta inflamatoria celular. Este tipo de respuesta inflamatoria se conoce generalmente como hipersensibilidad inmediata.

La respuesta inflamatoria, lo mismo que la inmunitaria, se puede generar a partir de células (neutrófilos, eosinófilos, basófilos macrófagos, células cebadas, plaquetas y endotelios) y de proteínas circulantes (componentes del complemento, coagulación, fibrinólisis y vía de la cinina). La respuesta inflamatoria celular es el mecanismo mediante el cual el cuerpo se defiende contra la infección y repara el daño tisular. Sin embargo, la inflamación persistente puede dar como resultado estados patológicos, de consecuencia nociva para el individuo. La célula fagocítica, al eliminar partículas y microorganismos que han entrado al organismo, actúan como una barrera protectora entre el ambiente y el receptor. En contraste, las células secretoras contienen mediadores inflamatorios que incrementan la permeabilidad vascular y factores quimiotácticos que reclutan otras células inflamatorias, y contribuyen así a la defensa del huésped, ya sea al amplificar los efectos de las células fagocíticas o mediante efectos directos sobre células en diana.

Uno de los eventos primarios en la inflamación aguda es un incremento en la adherencia de los neutrófilos circundantes al endotelio vascular. En respuesta a la IL-1 y otros mediadores inflamatorios, las células endoteliales se hacen adherentes para los neutrófilos. Aunque la adherencia molecular del endotelio con el neutrófilo no se comprende bien hasta ahora, se sabe que la adherencia de los neutrófilos a las células y superficies esta mediada, en parte, por un grupo relacionado de glucoproteínas de membrana que comprenden el receptor CR3 (C3bi), el antígeno de función de linfocitos-1 (LFA-1) y pb 150.95. A parte de esto los neutrófilos poseen receptores para los componentes de la matriz extracelular de la laminina y fibronectina, que pueden facilitar la unión de los neutrófilos al tejido del huésped o membranas microbianas.

Las fuentes celulares quimiotácticos para neutrófilos abarcan bacterias, macrófagos, linfocitos, plaquetas y células cebadas. A concentraciones nanomolares de los factores quimiotácticos, los neutrófilos responden mediante un incremento en la adherencia, incremento en el número de receptores para el factor quimiotáctico, y liberación del contenido de gránulos citoplasmáticos específicos y sensibilizan para la explosión

oxidativa.

Los radicales libres derivados del oxígeno y generados por el neutrófilo, pueden desempeñar una función importante como oxidantes microbicidas así como mediadores de la inflamación y lesión tisular. Gran parte del oxígeno consumido por los neutrófilos estimulados se convierte directamente en aniones peróxidos por la enzima NADPH oxidasa. El superóxido se convierte rápidamente en peróxido de hidrógeno y radicales hidróxilos, que producen la mayor parte de la actividad microbicida del fagosoma y el ambiente extracelular.

El incremento del metabolismo oxidativo por los neutrófilos, se puede estimular en ausencia de fagocitosis. El estallido respiratorio oxidante de los neutrófilos se asocia con el incremento en el consumo de oxígeno, generación de superóxido, emisión de luz y un aumento en la oxidación de la glucosa a través de la vía de la hexosa monofosfato.

Las células cebadas son células tisulares con una función prominente en la inflamación mediada por IgE. Son abundantes, en especial, en tejidos e interfases entre individuo y ambiente, en órganos tales como la piel, pulmones, tubo digestivo y mucosa nasal, están localizadas de manera estratégica para interactuar rápidamente con antígenos inhalados o ingeridos y secretar una amplia gama de proinflamatorios preformados y mediadores generados del novo, que producen incremento en la impermeabilidad vascular.

Los eosinófilos se encuentran en los tejidos de muchas enfermedades, pero predominantemente en dos formas de inflamación: alergia y parasitosis.

Ruy Pérez Tamayo, Introducción a la patología, 1998.

La vía de oxigenación del ácido araquidónico iniciada por la lipooxigenasa lleva a la generación de tres clases importantes de productos biológicamente activos, todos ellos lípidos ácidos, denominados 5-HETE (ácido 5-monohidroxiicosatetraenoico) y la serie LTC<sub>4</sub>, LDT<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> y probablemente otros, que en conjunto se denominan leucotrienos y quizás representen lo que se conocen también SRS-A (sustancias de reacción lenta de la anafilaxia). La evidencia de la participación de las prostaglandinas en la inflamación es muy firme: PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> están aumentadas en muchos estados inflamatorios, PGI<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub> se encuentran presentes en los exudados inflamatorios. Las inyecciones subcutáneas de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> potencian el efecto de la bradicinina y la histamina sobre la permeabilidad vascular. PGI<sub>2</sub> induce el dolor local, las drogas inflamatorias no esteroideas como la aspirina y la indometacina bloquean la síntesis de las prostaglandinas, inhibiendo

la actividad de la ciclooxigenas; Los esteroides expresan su actividad antiinflamatoria por medio de una serie de respuestas celulares, que incluye la reducción de la liberación de ácido araquidónico y la inhibición tanto de la ciclooxigenasa como la de la lipooxigenasa, LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> provocan una reacción papuloeritomatosa en la piel humana.

La inflamación aguda es la respuesta local del tejido a la agresión. Además cuando esta agresión supera un nivel crítico, también hay una respuesta sistémica que en la actualidad se conoce por respuesta de fase aguda. Esta representada por un gran número de trastornos heterogéneos, como fiebre, leucocitosis, aumento del catabolismo proteico, aumento de la gluconeogenesis, balance proteico negativo, alteraciones variables de lípidos plasmáticos, aumento de la concentración sérica de muchas proteínas.

Resumiendo algunos aspectos de solo tres componentes de la respuesta de la fase aguda, que son la hipertemia, la leucocitosis y la proteína plasmática de la fase aguda.

**Hipertemia.** La elevación de la temperatura corporal por arriba de límites normales como consecuencia de la enfermedad se llama hipertemia. Esta al asociarse con una serie de signos y síntomas diversos recibe el nombre de síndrome febril o sencillamente fiebre.

El calor es producido en el organismo a partir del metabolismo de los glúcidos, lípidos, proteínas y puede aumentar por acción dinámica específica de los alimentos, por estados patológicos, por elevación del índice del metabolismo basal, por el ejercicio muscular y por escalofríos.

**Leucocitosis.** El número de leucocitos que se encuentran normalmente en la sangre circulante oscila entre 4.000 y 10.000 por mm<sup>3</sup>. En muchos casos la inflamación aguda se eleva, rara vez hasta más de 50.000, y casi todo el aumento corresponde a los neutrófilos. Por lo menos tres factores influyen en el nivel de aumento así como en el recuento diferencial el tipo de inflamación, la duración del proceso y la naturaleza del agente etiológico. En la inflamación limitada y superficial la elevación de los leucocitos circundantes será leve o inexistente, mientras que las lesiones extensas con abundantes pus desarrollan una elevada leucocitosis y neutrofilia, con diferentes formas en bandas y gránulos tóxicos. Cuando la inflamación es secundaria a una infección por microorganismos se puede tener a veces la sospecha de la naturaleza del agente etiológico por la leucocitosis peculiar, como en el caso de la fiebre tifoidea, tuberculosis y mononucleosis infecciosa.

**Proteínas de fase aguda.** Entre las muchas alteraciones metabólicas que tienen lugar en el

organismo durante la inflamación, una de la más sorprendente es el aumento de la concentración de gran número de proteínas plasmáticas de origen hepático; La magnitud de este aumento es muy variable y permite la separación de las proteínas de fase aguda en tres grupos:

- 1) De concentración aumentada generalmente alrededor del 50%, como la ceruloplasmina y C3.
- 2) De la concentración aumentada por lo común hasta el doble o el cuádruple, como alfa glucoproteína ácida, alfa antitripsina, alfa antiqumiotripsina, fibrinógeno y haptoglobina.
- 3) De concentración aumentada generalmente varios cientos de veces, como la proteína C reactiva y la proteína A amiloide del suero.

No se conoce el papel funcional de las proteínas de fase aguda en la inflamación de fase aguda. No se encuentra en el plasma de individuos normales y se eleva en forma precipitada y rápida después de iniciada la inflamación aguda.

Rex Montgomery, Bioquímica, 1992.

La vía de oxigenación del ácido araquidónico iniciada por la lipooxigenasa lleva a la generación de tres clases importantes de productos biológicamente activos, todo ellos lípidos ácidos, denominados 5-HETE (ácido 5-monohidroxieicosatetraenoico) y la serie LTC4, LDT4, LTE4 y probablemente otros, que en conjunto se denominan leucotrienos y quizás representen lo que se conocen también SRS-A ( sustancias de reacción lenta de la anafilaxia)La evidencia de la participación de las prostaglandinas en la inflamación es muy firme: PGE2 Y PGF2 están aumentadas en mucho estados inflamatorios, PGI2 y tromboxano A2 se encuentran presentes en los exudados inflamatorios. Las inyecciones subcutáneas de PGE2 y PGI2 potencian el efecto de la bradicinina y la histamina sobre la permeabilidad vascular; PGI<sup>2</sup> induce el dolor local, las drogas inflamatorias no esteroideas como la aspirina y la indometacina bloquean las síntesis de las prostaglandinas, inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa; Los esteroides expresan su actividad antiinflamatoria por medio de una serie de respuestas celulares, que incluye la reducción de la liberación de ácido araquidónico y la inhibición tanto de la ciclooxigenasa como la de la lipooxigenasa, LTC4 y LTD4 provocan una reacción papuloeritomatosa en la piel humana.

La inflamación aguda es la respuesta local del tejido a la agresión. Además cuando esta agresión supera un nivel crítico, también hay una respuesta sistémica que en la actualidad

se conoce por respuesta de fase aguda. Esta representada por un gran número de trastornos heterogéneos, como fiebre, leucocitosis, aumento del catabolismo proteico, aumento de la gluconeogenesis, balance proteico negativo, alteraciones variables de lípidos plasmáticos, aumento de la concentración sérica de muchas proteínas.

Resumiendo algunos aspectos de solo tres componentes de la respuesta de la fase aguda, que son la hipertemia, la leucocitosis y la proteína plasmática de la fase aguda.

Hipertemia. La elevación de la temperatura corporal por arriba de límites normales como consecuencia de la enfermedad se llama hipertemia. Esta al asociarse con una serie de signos y síntomas diversos recibe el nombre de síndrome febril o sencillamente fiebre.

El calor es producido en el organismo a partir del metabolismo de los glúcidos, lípidos, proteínas y puede aumentar por acción dinámica específica de los alimentos, por estados patológicos, por elevación del índice del metabolismo basal, por el ejercicio muscular y por escalofríos.

Leucocitosis. El número de leucocitos que se encuentran normalmente en la sangre circulante oscila entre 4.000 y 10.000 por mm<sup>3</sup>. En muchos casos la inflamación aguda se eleva, rara vez hasta más de 50.000, y casi todo el aumento corresponde a los neutrófilos. Por lo menos tres factores influyen en el nivel de aumento así como en el recuento diferencial el tipo de inflamación, la duración del proceso y la naturaleza del agente etiológico. En la inflamación limitada y superficial la elevación de los leucocitos circundantes será leve o inexistente, mientras que las lesiones extensas con abundantes pus desarrollan una elevada leucocitosis y neutrofilia, con diferentes formas en bandas y gránulos tóxicos. Cuando la inflamación es secundaria a una infección por microorganismos se puede tener a veces la sospecha de la naturaleza del agente etiológico por la leucocitosis peculiar, como en el caso de la fiebre tifoidea, tuberculosis y mononucleosis infecciosa.

Proteínas de fase aguda. Entre las muchas alteraciones metabólicas que tienen lugar en el organismo durante la inflamación, una de la más sorprendente es el aumento de la concentración de gran número de proteínas plasmáticas de origen hepático; La magnitud de este aumento es muy variable y permite la separación de las proteínas de fase aguda en tres grupos:

- 4) De concentración aumentada generalmente alrededor del 50%, como la ceruloplasmina y C3

- 5) De la concentración aumentada por lo común hasta el doble o el cuádruple, como alfa glucoproteína ácida, alfa antitripsina, alfa antiquimiotripsina, fibrinógeno y haptoglobina.
- 6) De concentración aumentada generalmente varios cientos de veces, como la proteína C reactiva y la proteína A amiloide del suero.

No se conoce el papel funcional de las proteínas de fase aguda en la inflamación de fase aguda. No se encuentra en el plasma de individuos normales y se eleva en forma precipitada y rápida después de iniciada la inflamación aguda.

Así la activación del sistema de coagulación que se realiza en la zona de inflamación puede aumentar la leucotaxis y los propios granulocitos proporcionan un mecanismo para estimular a un más la leucotaxis. La combinación de C5, 6,7 en una forma activada en el plasma puede ser también leucotaxica, es la más débil de las leucotaxinas del complemento.

El aumento de la vascularidad y de la permeabilidad vascular se debe, al parecer, a la mediación de dos mecanismos por lo menos: C3a y, con menor potencia, C5a, funcionan como anafilotoxinas al ser capaces de liberar histamina de las células cebadas hísticas. Entre los principales efectos farmacológicos de la histamina se incluye el incremento de la permeabilidad vascular y la disminución del tono vascular con la producción de hipertermia.

El resultado último de la respuesta inflamatoria, de la destrucción hística, es probablemente debido en gran parte a enzimas liberadas de los lisosomas neutrofilicos. Es muy evidente que semejante destrucción y de hecho gran parte de la respuesta inflamatoria no puede ocurrir sin la presencia de neutrófilos.

La respuesta inmunitaria genera una población de linfocitos T y anticuerpos con especificidad para reconocer un antígeno en encuentros subsiguientes.

Cuando después encuentra el mismo antígeno o uno de reacción cruzada que contiene el mismo epítipo antigénico, Pueden suceder diversos acontecimientos conocidos colectivamente como mecanismos efectores dentro de los cuales se encuentra la inflamación.

La inflamación es la reacción del linfocito T o el anticuerpo específico con el antígeno,

provoca el reclutamiento de células inflamatorias y mediadores químicos endógenos. En algunos casos, se altera la función normal del órgano o tejido, por incremento en la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso visceral.

La inflamación inducida inmunológicamente se clasifica en base a la naturaleza inmunitaria iniciadora y son:

1. - Generación de citocina mediadas por células T.
2. - Generación de factores derivados del sistema del complemento mediados por complejo de antígeno- anticuerpo.
3. - Liberación de sustancias químicas activas de células cebadas mediada por anticuerpo IgE.

Se menciona de manera breve en Galli SJ, Askenase PW un cuarto tipo de inflamación llamado hipersensibilidad cutánea por basófilos, porque se desconoce su importancia en la inflamación.

Las prostaglandinas se biosintetizan a partir de tres ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono. El ácido eicosatrienoico es el precursor de las prostaglandinas de la serie 1, como la PGE<sub>1</sub>; el ácido araquidónico es de la serie 2 y el ácido eicosapentaenoico lo es de la serie 3. ver fig. 2

Las prostaglandinas de la serie 1 y 3 están presentes en algunos sistemas biológicos. En condiciones normales, los tejidos contienen cantidades mínimas de estos dos ácidos grasos, siendo el ácido araquidónico el ácido poliinsaturado de 20 carbonos predominantes. Como el ácido araquidónico se encuentran en cantidades mucho mayores que los dos ácidos eicosanoicos, casi todas las prostaglandinas producidas por los tejidos de los mamíferos derivan del y son de la serie 2; es decir, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>, etc. El ácido araquidónico predomina de tal manera que, salvo unos pocos casos concretos, aquí consideramos únicamente la conversión de dichos ácidos en sus derivados prostaglandínicos.

De acuerdo con él, un agonista actúa sobre su receptor específico situado en la membrana plasmática de la célula. Esa interacción moviliza al calcio intracelular, que activa un determinado tipo de fosfolipasa, y esta inicia la reacción que libera el ácido araquidónico de su posición sn-2 en los fosfolípidos de la membrana. Todavía no se conocen con exactitud los fosfolípidos y las fosfolipasas que intervienen en la generación del ácido araquidónico. Se ha postulado la intervención de las vías de la fosfolipasa A<sub>2</sub> y C en diferentes tejidos, y

entre los fosfolípidos que parecen suministrar el ácido araquidónico se encuentra la fosfatidilcolina, el 1-0-alkil fosfoglicerido de colina, el fosfatidilinositol y sus derivados fosforilados, la fosfatidiletanolamina y el ácido fosfaudico.

El ácido araquidónico se convierte en un endoperoxido de prostaglandina, laPGH<sub>2</sub>, por mediación de la ciclooxigenasa. Esta es una enzima ligada a la membrana que se ha encontrado en la membrana del RE y del nucleolo. No se sabe si las fosfolipasas y los fosfolípidos utilizados se encuentran en las mismas membranas o proceden de otra membrana o región de membrana y posteriormente llegan a la zona de la ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa tiene un peso molecular de 125.000, aproximadamente, y consta de dos subunidades con un peso molecular aproximado de 72.000 cada una.

La ciclooxigenasa liga el hemo, que actúa como cofactor.

Los leucotrienos favorecen la quimiotáxis, la inflamación y las reacciones alérgicas. LTC<sub>4</sub> Y LTD<sub>4</sub> son los componentes activos de las sustancias de reacción lenta de la anafilaxia, la SRS-A. Provoca la contracción del músculo liso y son hasta 1.000 veces más potentes que la histamina como broncoconstrictores. También incrementan la fuga de líquidos de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y provocan constricción coronaria. El LTB<sub>4</sub> atrae a los neutrófilos y los eosinófilos, leucocitos que están presentes en grandes cantidades en las zonas de inflamación.

Los HETE se sintetizan dentro de la célula por reducción de los HPETE correspondientes, posteriormente salen de la célula. Inicialmente se pensaba que los HETE eran productos inactivos y que no tenían funciones biológicas importantes. Según ese punto de vista, los HPETE son los compuestos bioactivos que regulan procesos intracelulares, produciendo una serie de oxidaciones específicas. En el proceso, los HPETE se reducen a HETE y la forma inactivada sale de la célula para ser catalizada y excretada.

Se ha dado origen a la teoría de que los HETE pueden ser reguladores paracrinos o autocrinos que actúan alterando la estructura de determinados microambientes de la membrana de la célula receptora. Además, algunas células pueden convertir los HETE en productos oxidados, ya sea por la introducción de grupos hidroxilos adicionales o por el acortamiento de sus cadenas mediante beta-oxidación de ácidos grasos. A un no se sabe si alguno de estos productos puede tener actividad biológica.

Figura 2 Muestra los productos de la cascada del ácido araquidónico.

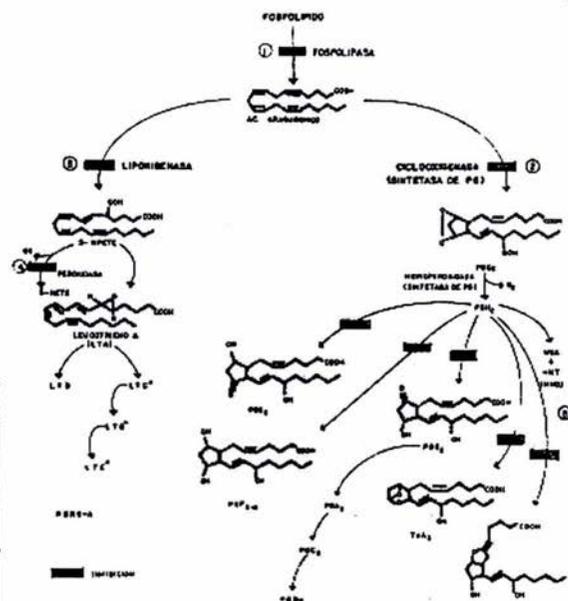


FIG. 2 PRODUCTOS DE LA CASCADE DEL AC. ARAQUIDONICO SITIOS DE INHIBICION:  
 1 SOBRE ACTIVIDAD DE FOSFOLIPASA (INDOMETACINA)  
 2 SOBRE ACTIVIDAD DE CICLOOXIGENASA (TODOS LOS ANFINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS)  
 3 SOBRE ACTIVIDAD DE LIPOXIGENASA (DERIVADOS DEL AC FENILPROPIONICO)  
 4 SOBRE CONVERSION DE HIPETE EN HETE (ISUPROFEN, SALICILATO SODICO)  
 5 SOBRE SINTETASAS, (SOMERASAS Y REDUCTOSAS (FENILBUTAZONA, SALICILATO SODICO)

CURSO PRECONGRESO XV CONGRESO MEXICANO DE REUMATOLOGIA, ZACATECAS 1991.

La COX-1 es más estable en el RNA mensajero; Su diferencia en el control de regulación biosintética contribuye a inducir y regular la expresión de COX-2 en respuesta a una variedad de mediadores químicos.

Los glucocorticoides por ejemplo expresan la COX-2 , pero no la COX-1, RNA mensajero e impiden una respuesta COX-2 tiene actividad durante una respuesta al estrés y a la administración terapéutica.

Otra diferencia entre COX-1 Y COX-2 es la habilidad de la COX-2 a catalizar la producción del ácido araquidónico producido por algunas células pequeñas.

Una propiedad muy interesante de la ciclooxigenasa es la de autoactivarse después de funcionar durante 15-30 seg. La hidroquinona impide esa inactivación, lo que parece indicar que dicha inactivación puede deberse al grupo hidropérido que esta enzima introduce. Este mecanismo evita la hiperproducción de prostaglandinas. La ciclooxigenasa

es inhibida por diferentes antiinflamatorios. La aspirina es un inhibidor irreversible, mientras que la indometaxina y el ibuprofeno son inhibidores reversibles.

Las prostaglandinas son mediadoras de los procesos reguladores autocrinos y paracrinos. La regulación autocrina se produce cuando una sustancia liberada por una célula actúa sobre la misma célula, ejerciendo un efecto regulador. Se denomina autocoide a un factor regulador que ejerce su efecto sobre el mismo tipo de célula que lo ha sintetizado. Un ejemplo es el TXA<sub>2</sub> producido por las plaquetas, que actúan sobre las mismas plaquetas u otras, produciendo su agregación. Tras su liberación, el autocoide se une a receptores de la superficie de la misma célula o de células adyacentes del mismo tipo, e influye en la función celular.

La regulación paracrina se produce cuando una sustancia liberada por la célula regula un proceso en otra célula sin pasar a la circulación. Generalmente, ambos tipos de células están adyacentes en un mismo órgano o tejido.

El ácido araquidónico utilizado en la ruta de la lipooxigenasa también se almacena dentro de la célula en los fosfolípidos de la membrana, y se libera por la hidrólisis cuando se activan las fosfolipasa celulares. Sin embargo a diferencia de la ciclooxigenasa, que esta unida a la membrana, las lipooxigenasas son enzimas citosolicas,. Catalizan la adición de una molécula de oxígeno a un enlace doble, formando un grupo hidroperoxido. En este proceso, el doble enlace se isomeriza a una posición que es un carbono eliminado del grupo hidroperoxido, y cambia de configuración cis a trans.

Los leucotrienos son sintetizados a partir del 5-HPETE por células que disponen de la ruta de la 5-lipoxigenasa. Recibiendo este nombre por su origen leucocitario y por que contiene tres enlaces conjugados. El primer paso de la formación de los leucotrienos consiste en la adición de un grupo 5-hidroxiperoxido al ácido araquidónico por mediación de la 5-lipoxigenasa. Como en el caso de las prostaglandinas, el ácido araquidónico empleado en la síntesis de los leucotrienos se encuentra en los fosfolípidos de las membranas y queda libre por la acción de una o más fosfolipasas cuando la célula recibe el estímulo apropiado. Su nombre se abrevia LT

Diaz Zagoya Hick, Bioquímica, 1996.

Rex Montgomery, Bioquímica, 1992.

### 3.1 MEDIADORES DE LA INFLAMACION

Los mediadores de la inflamación son sustancias químicas endógenas que nacen de la activación de la célula inflamatoria mediante una respuesta inmunitaria. También se liberan o generan por la estimulación directa de las células por citocinas o efectores liberadores, o por fármacos o sustancias químicas exógenas. Los mediadores se pueden clasificar por su función: 1).- Aquellas con propiedades vasoactivas y de contracción de músculo liso 2).- aquellas que atraen a otras células y se denominan factores quimiotácticos, 3).- Enzima, 4).- proteoglicanos, y 5).- moléculas reactivas generadas por el metabolismo del oxígeno.

La histamina es un mediador vasoactivo y contrae el músculo liso, se encuentra preformado en los gránulos de las células cebada y basófilos. La histamina se genera en este sitio por la acción de descarboxilasa de histidina sobre el aminoácido histidina. La histidina se libera de sus almacenes celulares cuando estas células se activan inmunitariamente por acción de antígeno sobre anticuerpos IgE unidos a membrana o por mecanismos no inmunitarios.

La histamina ejerce su acción fisiológica al interactuar con uno de sus tres receptores separados de la célula en diana, denominados H1, H2, y H3.

Las funciones primarias de H1 de la histamina, identificadas por los efectos inhibitorios de las antihistaminas clásicas son: 1).- contracción de músculo liso en bronquios, intestino y útero. y 2). - aumento de la permeabilidad vascular entre las células endoteliales venulares poscapilares. Otras de las acciones de las histaminas son: vasoconstricción pulmonar, elevación de los niveles intracelulares del GMP cíclico, aumento de la producción de moco nasal, incremento de la quimioquina de los leucocitos y producción de prostaglandinas a partir de tejido pulmonar.

H2 incrementa la secreción gástrica ácida, estimula la producción de moco en vías respiratorias, incrementan los valores intracelulares de AMP cíclico, inhibe la quimioquina de leucocitos, y estimula los linfocitos T supresores.

H3 La estimulación de este receptor se ha estudiado mejor en el sistema nervioso central, donde inhibe la liberación y disminuye la síntesis de histamina. La estimulación de los receptores H1 y H2 provoca vasodilatación máxima, irritabilidad cardíaca y prurito.

Las prostaglandinas y leucotrienos, productos de la ciclo oxigenación y lipooxigenación enzimática respectivamente del ácido araquidónico derivado de un fosfolípido de la

membrana celular, son las dos familias principales de mediadores de la inflamación. Sus acciones son muy amplias y varían con el tejido diana, y abarcan propiedades vasoactivas, activas sobre músculo liso y quimiotácticas.

El producto de acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico de las células cebadas es la prostaglandina D<sub>2</sub>; Por otro lado los basófilos no generan productos de la ciclooxigenasa provenientes del ácido araquidónico. Las células cebadas del tejido conectivo, cuando se activan, parecen generar preferencialmente PGD<sub>2</sub> del ácido araquidónico liberado. Lo mismo que para otras prostaglandinas, la producción de PGD<sub>2</sub> se inhibe por fármacos antiinflamatorios no esteroideos los cuales sin embargo no alteran la liberación de otros mediadores de las células cebadas. Las PGD<sub>2</sub> conducen a un eritema más prolongado y respuestas de permeabilidad vascular de mácula y pápula en la piel, de lo que hace la histamina.

Cuando se metaboliza el ácido araquidónico a través de la vía lipooxigenasa, se genera una familia de compuestos que contiene cuatro compuestos biológicos principales activos denominados leucotrienos B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>), LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. Estos son los productos predominantes de las células cebadas de las mucosas. El LBT<sub>4</sub> es un producto dihidroxilado con potencia quimiotáctica. El LTC<sub>4</sub> se genera de ácido araquidónico modificado por la lipooxigenasa después de la adición del tripéptido glutation. La modificación secuencial de los aminoácidos terminales en el tripéptido Cys-Gly-Glu. lleva la producción de LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. Estos productos modificados de la lipooxigenasa, conocidos como leucotrienos sulfidopéptidos, son inductores poderosos de la contracción de músculo liso, broncoconstricción y secreción de moco de vías respiratorias, y las reacciones de mácula y pápula en la piel.

Ruy Pérez Tamayo, Introducción a la Patología, 1998.

## MEDIADORES QUIMIOTACTICOS

Las células cebadas y basófilos generan y liberan compuestos capaces de interactuar con otros leucocitos al aumentar su migración no específica o dirigida y, por lo tanto, se denominan mediadores quimiotácticos. Algunos de estos mediadores son específicos para la célula, mientras que otros se dirigen a diversas poblaciones de linfocitos.

Ruy Pérez Tamayo, Introducción a la Patología, 1998.

## MEDIADORES ENZIMATICOS

En los gránulos de células cebadas y basófilos están presentes varias enzimas que se liberan por la activación de estas células. Se han identificado dos categorías principales 1).- Proteasas neutras y 2).-Hidrolizas lisosomales.

La mejor evidencia del papel de los mediadores en la enfermedad alérgica, provino de estudio de pacientes que se sabe que son sensibles a antígenos específicos y que se retan por provocación a los bronquios con alérgeno en forma de aerosol.

En trabajo más reciente ha indicado que la citocina que promueven crecimiento y diferenciación de células cebadas, IL-3 e IL-4 y GM-CSF, así como otras citocinas tales como factor liberador de histamina generadas por macrófagos y linfocitos, pueden activar las células cebadas para generar mediadores. Por lo tanto el papel de la célula cebada en la inflamación puede no estar restringido a sistemas antígeno-anticuerpo IgE, sino que también puede interactuar en sistemas inflamatorios que dependen de macrófagos y linfocitos. Aunque la participación de cada uno de los mediadores mencionados antes en las respuestas inflamatorias en la inmunidad e hipersensibilidad esta bien documentada, se desconoce la función si es que la hay, de estos mediadores en el funcionamiento fisiológico normal y la homeostasis.

Los tejidos son fuente potencial de mediadores químicos endógenos, del aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación aguda. El primer mediador descubierto es la histamina, que se encuentra en los gránulos de mastocitos, basófilos y plaquetas

Otro grupo de mediadores de la permeabilidad vascular en la inflamación derivados de los tejidos consta de un gran número de productos oxigenados del ácido araquidónico y otros ácidos grasos, que generalmente se denominan prostanglandinas, tromboxanos y leucocitos.

No se acumulan libremente en los tejidos, sino que son sintetizados cuando las alteraciones celulares provocan la liberación de ácidos grasos libre, en general ácido araquidónico, ciclooxigenasa o lipooxigenasa. Los productos de la primera enzima son la serie de prostaglandinas denominadas PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> alfa, PGD<sub>2</sub> Y 6-k-PGF<sub>2</sub> Alfa. PGH<sub>2</sub> es a partir de lípidos esterificados: dichas alteraciones comprenden la radiación ultravioleta, ionoforos de calcio, toxinas de abejas, y estímulos inmunológicos e inflamatorios.

Una vez liberado el ácido araquidónico es oxigenado por una de dos enzimas, precursor de todas las demás prostaglandinas con excepción de PGG<sub>2</sub>, que es en realidad el primer producto de esta vía de oxigenación. PGH<sub>2</sub> es también el precursor de los tromboxanos A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub>, los cuales así mismos son importantes en la inflamación.

Ruy Pérez Tamayo, Introducción a la Patología, 1998.

## CAPITULO 4

### ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDALES Y NO ESTEROIDALES

#### 4.1 Antiinflamatorios esteroidales

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides: los corticoesteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides), que contienen 21 átomos de carbono, y los andrógenos que poseen. Históricamente, los efectos de los corticoesteroides se describieron como glucocorticoides (reguladores del metabolismo de carbohidratos) y mineralocorticoides (reguladores del equilibrio de electrolitos)

Las acciones de los corticoesteroides son muchas y están difundidas. Sus efectos diversos incluyen alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; conservación del equilibrio de electrolitos, y preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones, músculo estriado, así como el sistema endocrino y nervioso. Además, por mecanismos que no se entienden por completo, los corticosteroides permiten al organismo resistir circunstancias que generan estrés, como estímulos nocivos y cambios ambientales.

Hasta hace poco, los efectos de los corticosteroides se consideraron fisiológicos (se reflejan las acciones de los glucocorticoides a dosis que corresponden a las cifras normales de producción diaria) o farmacológicos (que presentan efectos únicamente observados ante dosis que exceden la producción diaria normal de corticoesteroides).

Conceptos más recientes sugieren que los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los corticoesteroides, proporcionan un mecanismo protector en la situación fisiológica, puesto que mucho de los mediadores inmunitarios relacionados con la respuesta inflamatoria disminuye el tono vascular y podría conducir a colapso cardiovascular en ausencia de oposición por los glucocorticoides suprarrenales.

Las actividades de los glucocorticoides están relacionadas de manera compleja con las otras hormonas. Por ejemplo, en ausencia de hormonas lipolíticas, el cortisol casi no influye en la velocidad de lipólisis por adipocitos. De modo parecido, en ausencia de glucocorticoides, la adrenalina y la noradrenalina solo tienen efectos menores sobre la lipólisis. No obstante una pequeña dosis de glucocorticoides, potencia de modo notorio la acción lipolíticas de esas

aminas. Estos efectos de los corticoesteroides, que comprenden acciones concertadas con otros reguladores hormonales, se le denominan permisivos, y lo más probable es que manifiesten cambios de las síntesis de proteínas inducidos por esteroides que, a su vez modifican la capacidad de reacción de los tejidos.

Los corticoesteroides se agrupan según sus potencias relativas en la retención de sodio, las acciones sobre el metabolismo de carbohidratos (es decir, el depósito de glucógeno en hígado, y gluconeogénesis), efectos antiinflamatorios.

Los corticoesteroides interactúan con proteínas receptoras específicas en tejido blanco para regular la expresión de genes con la capacidad de respuesta a corticoesteroides, lo cual modifica las cifras y la disposición de las proteínas sintetizadas por lo diversos tejidos blancos.

Como consecuencia del tiempo necesario para que haya cambios de la expresión de genes y de la síntesis de proteínas, casi ninguna de las acciones de los corticoesteroides es inmediata, pero queda de manifiesto después de varias horas.

Los corticoesteroides originan profundos efectos sobre el metabolismo de carbohidratos y proteínas. Desde el punto de vista teológico, esos efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermediario pueden considerarse como protectores de los tejidos dependientes de glucosa contra la inanición. Esto se logra al estimular al hígado para que forme glucosa a partir de los aminoácidos y glicerol, y mediante estímulos del depósito de glucosa como glucógeno hepático. En la periferia los glucocorticoides disminuyen la utilización de glucosa, aumentan la desintegración de proteínas y activan la lipólisis, con lo que se proporcionan aminoácidos y glicerol para la gluconeogénesis.

Los mecanismos por los cuales los glucocorticoides bloquean la utilización de glucosa en tejidos periféricos. Los glucocorticoides disminuyen la captación de glucosa en tejidos adiposo, piel fibroblasto, tímocitos y polimorfonucleares; se postula que tales efectos dependen de la translocalización de los transportadores de glucosa desde la membrana plasmática hasta una localización intracelular. Esas acciones periféricas se relacionan con diversos efectos acatólicos, entre ellos atrofia de tejido linfóide, masa muscular disminuida, balance negativo de nitrógeno y adelgazamiento de la piel.

Los aminoácidos movilizados desde diversos tejidos, en reacción a los glucocorticoides, llegan al hígado y proporcionan sustrato para la producción de glucosa y glucógeno. En hígado los glucocorticoides inducen la transcripción de diversas enzimas comprendidas en

la gluconeogenesis y el metabolismo de los aminoácidos.

Dos efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los lípidos se encuentran firmemente establecidos. El primero es la redistribución notoria de la grasa corporal que ocurre en el hipercorticismismo, como el síndrome de Cushing. El otro es la facilitación permisiva del efecto de otros compuestos, como hormonas de crecimiento y agonista de los receptores B-adrenergicos, con la inducción de la lipólisis en adipocitos, con incremento resultante de los ácidos grasos libres luego de la administración de glucocorticoides. En lo que se refiere a la distribución de grasa, hay aumento de esta última en la parte posterior del cuello (giba de búfalo), la cara (facie de luna), y área supraclavicular, junto con pérdida de grasa en las extremidades.

Una hipótesis para este fenómeno es que los adipocitos periféricos y del tronco difieren en sus sensibilidades relativas a la insulina y a las acciones lipolíticas facilitadas por glucocorticoides

La aldosterona es con mucho el glucocorticoide que ocurre de modo natural más potente con respecto al equilibrio de líquidos y electrolitos. La prueba de esto proviene del equilibrio de electrolitos relativamente normal que se encuentran en animales con hipofisectomía, a pesar de la pérdida de la producción de glucocorticoides por las razones corticales internas. Los mineralocorticoides actúan sobre los túbulos distales y los túbulos colectores de los riñones para aumentar la resorción del sodio a partir del líquido tubular; También incrementa la excreción urinaria tanto de potasio como de ión hidrógeno. Desde el punto de vista conceptual, es útil considerar que la aldosterona estimula un intercambio renal entre el sodio y el potasio o los iones hidrogeno, aunque el mecanismo molecular de la manipulación de cationes monovalentes no es un simple intercambio 1:1 de cationes en los túbulos renales.

Esos efectos renales sobre el transporte de electrolitos, junto con efectos similares en otros tejidos (por ejemplo, colon, glándulas salivares y glándulas sudoríparas), parecen explicar las actividades fisiológicas y farmacológicas características de los mineralocorticoides. De este modo, los datos primarios del hiperaldosteroidismo son balances positivos del sodio, con expansión consecuente del volumen del líquido extracelular, concentración plasmática normal de sodio o incrementos leves de la misma, hipopotasemia y alcalosis. En contraste, la deficiencia de mineralocorticoides conduce a pérdida de sodio y contracción del volumen del líquido extracelular, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis.

Los glucocorticoides también generan efectos sobre el equilibrio de líquidos y electrolitos, debido a gran parte a acciones permisivas sobre la función tubular, y efectos que conservan la velocidad de filtración glomerular. Los glucocorticoides muestran una participación permisiva en la excreción renal de agua libre; en algún momento se utilizó la capacidad para excretar una carga de agua para diagnosticar insuficiencia suprarrenal.

Además de sus efectos sobre cationes monovalentes y agua, los glucocorticoides también generan múltiples acciones sobre el metabolismo de calcio. En intestino, los esteroides interfieren con la captación de calcio por medio de mecanismos no definidos, en tanto que hay incremento de la excreción de calcio en riñones. En conjunto, esos efectos conducen a decrementos de las reservas corporales totales de calcio.

Como se mencionó, las acciones más notorias de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular dependen de cambios (inducidos por mineralocorticoides) de la excreción renal de sodio como queda de manifiesto en el aldosteronismo primario. La hipertensión resultante puede originar un grupo diverso de efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, entre ellos aterosclerosis aumentada, hemorragia cerebral, apoplejía y cardiomiopatía hipertensiva. Todavía no se entiende por completo el mecanismo que fundamenta la hipertensión, pero la restricción del sodio en la dieta puede disminuir de modo considerable la presión arterial.

El segundo efecto importante de los corticoesteroides sobre el sistema cardiovascular es aumentar la reactividad vascular a otras sustancias vasoactivas. El hiposuprarrenalismo por lo general se relaciona con hipotensión y disminución de la respuesta a vasoconstrictores, como noradrenalina y angiotensina II.

Se requieren concentraciones permisibles de corticoesteroides para la función normal del músculo estriado; la disminución de la capacidad para trabajar es un signo notorio de la insuficiencia suprarrenocortical. En pacientes con enfermedad de Addison, la debilidad y fatiga son síntomas frecuentes y se cree que manifiestan en su mayor parte falta de adecuación del sistema circulatorio. Las cantidades excesivas de glucocorticoides o mineralocorticoides también alteran función muscular.

Los glucocorticoesteroides generan diversas acciones indirectas sobre el sistema nervioso central mediante la conservación de la presión arterial, de las cifras plasmáticas de glucosa y de las concentraciones de electrolitos. El mayor entendimiento de la distribución de los receptores de esteroides en el cerebro y la función de los mismos han conducido al

reconocimiento cada vez mayor de efectos directos de los corticoesteroides sobre el sistema nervioso central, entre esas acciones sobre estado de ánimo, conducta y excitabilidad del cerebro.

Los glucocorticoides ejercen efectos menores sobre el contenido de hemoglobina y eritrocitos de la sangre, según queda de manifiesto por la aparición frecuente de policitemia ante el síndrome de Cushing, y de anemia normocrómica, normocítica en la enfermedad de Addison. Se observan efectos más profundos en presencia de anemia hemolítica autoinmunitaria, en la cual las acciones inmunosupresoras de los glucocorticoides pueden disminuir la autodestrucción de eritrocitos. Los glucocorticoides también afectan los leucocitos circundantes.

Además de las acciones sobre el número de linfocitos, los corticoesteroides alteran profundamente las reacciones inmunitarias de los mismos. Esos efectos constituyen una faceta importante de las actividades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides. Estos últimos pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos incitantes, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciosos e inmunitarios. Aunque el uso de glucocorticoides como antiinflamatorios no atacan la causa fundamental de la enfermedad, la supresión de la inflamación posee enorme actividad clínica, y ha hecho que esos compuestos figuren entre los que se prescriben con mayor frecuencia. De modo similar. Los glucocorticoides son inmensamente útiles para tratar enfermedades que se originan de reacciones inmunitarias indeseables. Esas enfermedades varían desde padecimientos que sobrevienen de modo predominante por inmunidad humoral, como urticaria, hasta los mediados por mecanismos inmunitarios celulares, como rechazo de trasplante. Las acciones inmunosupresoras y antiinflamatorias de los glucocorticoides están enlazadas de manera intrincada, quizás porque ambas se originan en gran parte de la inhibición de funciones específicas de los leucocitos.

El uso terapéutico de corticoesteroides origina dos clases de efectos tóxicos: Los que sobrevienen por supresión del tratamiento esteroide, y los que aparecen por uso continuo de dosis suprafsiológicas. Los efectos adversos de esas dos categorías en potencia ponen en peligro la vida y necesitan valoración cuidadosa de riesgos y beneficios en cada paciente.

Tiene importancia recordar que el problema más frecuente en la supresión de esteroides es un agravamiento de la enfermedad fundamental, para lo cual se prescribieron esteroides, la supresión de esteroides se relaciona con varias complicaciones.

La complicación más grave del cese de esteroides, la insuficiencia suprarrenal aguda, depende de supresión demasiado rápida de corticoesteroides, luego de tratamiento prolongado, ante el cual ha quedado suprimido el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Hay gran variación entre los enfermos con respecto del grado de supresión suprarrenal, y la duración de la misma, después del tratamiento con corticoesteroides, lo que dificulta establecer el riesgo relativo en cualquier paciente dado. Muchos enfermos se recuperan de la supresión del HPA inducidos por corticoesteroides, en el transcurso de varias semanas a meses.

En general debe de considerarse que los individuos que han recibido dosis suprafiológicas de glucocorticoides por un periodo de dos semanas, en el transcurso del año previo, poseen cierto grado de alteración del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal ante situaciones de estrés agudo, y debe de tratarse en consecuencia.

Además de esta forma más grave de supresión, un síndrome característico de supresión de glucocorticoides consta de fiebre, mialgias, artralgias y malestar en general, que puede ser difícil de distinguir de las enfermedades fundamentales para las cuales se instituyó tratamiento con esteroides. Por último el seudotumor cerebral, un síndrome clínico que incluye el incremento de la presión intracraneal con papiledema, es un padecimiento infrecuente que a veces se relaciona con la disminución del tratamiento con corticoesteroides o con supresión del mismo.

Además de las consecuencias que aparecen por la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, hay varias otras complicaciones que sobrevienen por tratamientos prolongados con corticoesteroides. Esas incluyen anomalías de líquidos y electrolitos, hipertensión, hiperglucemia, incremento de la sensibilidad a infección, osteoporosis, miopatía, alteraciones conductuales, cataratas, interrupción del crecimiento, así como el hábito característico originado por dosis excesivas que incluyen redistribución de grasa, estrías, equimosis, acné e hirsutismo.

Las alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden causar alcalosis hipopotasémica, edema e hipertensión, particularmente en pacientes con hiperaldosteronismo primario consecutivo a adenoma suprarrenal o en quienes reciben tratamientos con mineralocorticoides potentes. La hiperglucemia con glucosuria por general puede tratarse con dieta, insulina, o ambas, y su aparición no debe de constituir un factor importante en la decisión de continuar la terapia con corticoesteroides, o de iniciarlo en

diabéticos.

Debido a muchos efectos que inhiben al sistema inmunitario y a la respuesta inflamatoria, el uso de glucocorticoides también se relaciona con el incremento de la sensibilidad a la infección, así como riesgo de reactivación de la tuberculosis latente. En presencia de infecciones conocidas que generan consecuencias de cierta magnitud, los glucocorticoides sólo ha de proporcionarse si es absolutamente necesario, en adición a tratamiento antimicrobiano o antimicótico apropiado y eficaz.

Existe el posible inicio de hemorragias y perforación en esas úlceras debido al tratamiento con glucocorticoides, y su inicio insidioso hace que esas úlceras pépticas sean problema terapéutico.

La miopatía caracterizada por la debilidad de los músculos de la parte proximal de las enfermedades, se observa en ocasiones en sujetos que toman corticoesteroides en dosis grandes. Puede ser de gravedad suficiente como para alterar la ambulación y es una indicación para la suspensión del tratamiento. A últimas fechas se ha enfocado la atención en la miopatía de los músculos respiratorios por administración de esteroides en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Las alteraciones conductuales se observa a menudo después de la administración de los glucocorticoides a consecuencia el hipercorticismismo endógeno; esas alteraciones pueden adoptar muchas formas, entre ellas nerviosismo, insomnio, cambios del estado de ánimo o de la psique y psicosis manifiesta. Se observa con cierta frecuencia tendencias suicidas. Un antecedente de enfermedad psiquiátrica no impide el uso de esteroides en pacientes quienes están por lo demás indicados. Por el contrario, la ausencia de un antecedente de enfermedad psiquiátrica no asegura que un enfermo dado no presentará trastornos psiquiátricos en tanto recibe esteroides.

La osteoporosis y las fracturas por compresión de vértebras son complicaciones frecuentes y graves de la terapéutica con glucocorticoides en sujetos de todas las edades, y se relacionan tanto con la dosificación como con la duración del tratamiento. Un estimado razonable es que 30 a 50 % de los pacientes que requieren tratamiento prolongado con los glucocorticoides presentan finalmente osteoporosis. Los sitios donde la afección es más grave son costillas y vértebras, que poseen un cierto grado de estructura trabecular. Los glucocorticoides bloquean de modo directo la actividad de osteoblastos, lo cual disminuye la formación del hueso. Además debido a la inhibición de la absorción del calcio en el

intestino, los glucocorticoides aumentan la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), está última, a su vez, actúa sobre los osteoclastos para incrementar la resorción ósea. Por último, como se mencionó, los glucocorticoides también aumentan la excreción de calcio por los riñones. El efecto neto de estas alteraciones es un decremento de la densidad ósea.

La necrosis aséptica del hueso (osteonecrosis) puede complicar la terapéutica a largo plazo con glucocorticoides, y se ha informado también que en períodos breves de tratamiento con dosis altas. La cabeza del fémur queda afectada con mayor frecuencia, pero también puede haber afección de otras articulaciones grandes. El dolor y la rigidez articular pueden ser los síntomas más tempranos y el síndrome suele progresar de modo que finalmente se requiere de reemplazo de la articulación.

Alfred Goodman Gilman, Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 1997.

### **Aplicaciones terapéuticas.**

Estudios en animales de experimentación han demostrado que la exposición prenatal a glucocorticoides muestra claro enlace con paladar hendido, y pueden regular el desarrollo neuronal, lo que conduce en última instancia a anomalías conductuales complejas. De este modo, si bien las acciones de los glucocorticoesteroides favorecen la diferenciación celular poseen funciones fisiológicas importantes en el desarrollo de seres humanos durante el período neonatal.

Alfred Goodman Gilman, Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 1997.

## **4.2 Tratamiento de reemplazo.**

La insuficiencia suprarrenal puede sobrevenir por lesiones estructurales o funcionales de la corteza suprarrenal, o por lesiones estructurales o funcionales de la parte anterior de la hipófisis, o del hipotálamo. En uno u otro caso, el paciente puede presentarse con insuficiencia suprarrenal aguda y desastrosa o insuficiencia suprarrenal crónica. Diferentes elementos de la secreción normal de corticoesteroides suprarrenales pueden estar alterados de modo selectivo en distintas situaciones.

Insuficiencia suprarrenal aguda esta enfermedad pone en peligro la vida y se caracteriza por síntomas gastrointestinales, deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia. Debilidad

letargia e hipotensión. Por lo general se relaciona con los trastornos suprarrenales, más que la de la hipófisis o del hipotálamo, y a menudo sigue la supresión repentina de glucocorticoides usados a dosis altas o durante periodos prolongados.

Las necesidades inmediatas de este tipo de enfermos constan de agua, cloruro de sodio, glucosa, cortisol, y tratamiento apropiado de causas precipitantes como infección, traumatismo o hemorragia.

Insuficiencia suprarrenal primaria crónica este trastorno depende de la intervención quirúrgica suprarrenal, debidas con mayor frecuencias a enfermedades suprarrenal autoinmunitaria, pero también depende de tuberculosis o hemorragia suprarrenal bilateral.

Insuficiencia suprarrenal secundaria se origina por la disminución hipofisiaria o hipotálmica, casi siempre se presenta de manera insidiosa que el transtorno primario, a menos que haya circunstancias precipitantes. Además, los pacientes no muestran el aumento de pigmentación que suele observarse en personas con insuficiencia suprarrenal primaria. La hipoglucemia es una causa frecuente de síntomas, y la valoración del laboratorio muchas veces revela hiponatremia por dilación.

Hiperplasia suprarrenal congénita se denomina a un grupo de trastornos genéticos en los cuales hay deficiencia de la actividad de una de las varias enzimas necesarias para la biosíntesis de corticoesteroides. La producción alterada de cortisol, aldosterona, o ambos, así como la falta subsecuente de inhibición por retroalimentación negativa, incrementan la liberación de hormona suprarrenocorticotrópica, o angiotensina II, o ambas lo que estimula la producción excesiva de otros esteroides con actividad hormonal, que están próximos al bloque enzimático en la vía esteroideogénica.

Todos los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica por deficiencia grave del P450 requieren del tratamiento de sustitución de hidrocortisona o un congénere idóneo, y los que muestran la tendencia a perder sal, también necesitan de un esteroide que retenga sodio. Los objetivos de la terapéutica son los de restituir las concentraciones de hormonas esteroideas fisiológicas hasta límites normales, así como la de suprimir la hormona suprarrenocorticotrópica, con lo que se anulan los efectos hormonales de la producción excesiva de andrógenos suprarrenales.

Los glucocorticosteroides se utilizan ampliamente para tratar diversos trastornos reumáticos y constituyen la piedra angular de la terapéutica de las enfermedades reumáticas inflamatorias más graves, como lupus eritomatoso sistémico y diversos trastornos

vasculíticos como poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener y arteritis de células gigantes.

Hay controversia con respecto a la participación de los glucocorticoides en la artritis reumatoide, en particular debido a las reacciones adversas graves y debilitantes relacionadas con el uso prolongado. Algunos expertos recomiendan glucocorticoides sólo como fármaco para ganar tiempo en enfermedad progresiva que no muestra respuesta a tratamientos de primera elección como fisioterapia y antiinflamatorios no esteroideos. En estos casos, los glucocorticoides proporcionan alivio hasta que otros antirreumáticos de acción más lenta, como metotrexano u oro, surten efecto.

En enfermedades articulares degenerativas no inflamatorias (osteoartritis), o en diversos síndromes dolorosos regionales (tendonitis o bursitis), pueden administrarse glucocorticoides mediante inyección local para tratar el brote episódico de la enfermedad. Es importante minimizar la frecuencia del suministro de esteroides locales siempre que sea posible. En el caso de la inyección repetida de esteroides por vía intraarticular, hay incidencia importante de destrucción indolora de la articulación, que semeja artropatía de Charcot. Se recomienda que las inyecciones por vía intraarticular se efectúen con intervalos de al menos tres meses para minimizar esas complicaciones.

Los glucocorticoides se utilizan con frecuencia para suprimir la inflamación del ojo y se puede preservar la visión cuando se usa de manera apropiada.

El tratamiento con glucocorticoides por vía local suele incrementar la presión intraocular en sujetos con antecedentes de glaucoma. Este último siempre es reversible al concluir el tratamiento con glucocorticoides.

La administración de glucocorticoides por vía local en individuos con conjuntivitis bacteriana, viral o micótica, puede enmascarar datos de progresión de la infección, hasta que hay pérdida irreversible de la visión.

El tratamiento de glucocorticoides está indicado en pacientes seleccionados con enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa crónica y enfermedad de Crohn).

Los glucocorticoides se utilizan en la quimioterapia de leucemia linfocítica aguda y linfomas, debido a su efecto antilinfocítico. Con mayor frecuencia, los glucocorticoides son un componente de la quimioterapia combinada que se administra bajo protocolos programados.

Los corticoesteroides son útiles en la reducción o prevención del edema cerebral

relacionados con parásitos y con neoplasia, en especial las metastásicas.

#### 4.3 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.

Esta categoría incluyen muy diversos compuestos que casi nunca tiene relación química algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales. El compuesto prototipo sería el ácido acetilsalicílico (aspirina) y en algunos señalamientos se les conoce como fármacos similares a la aspirina pero el nombre más usado es el de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

El mecanismo de acción más importante de los antiinflamatorios es la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima encargada de la biosíntesis de prostaglandinas y otros autocoides similares. Se tienen pruebas de que las prostaglandinas participan en la patogenia de la inflamación y la fiebre, y ello reforzó la hipótesis de que la inhibición de la biosíntesis de dichos autocoides podrían explicar diversas acciones clínicas de esos medicamentos.

Otras observaciones anteriores reforzaron dicho criterio, incluido el dato de que las prostaglandinas se liberan siempre que hay daño celular, que aparecen en exudados inflamatorios, y que los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la biosíntesis y liberación de estas sustancias en todas las células.

Los principales efectos terapéuticos de los NSAID son consecuencia de la propiedad de inhibir la producción de prostaglandinas y por ello aquí se describirán en formas someras las actividades enzimáticas que intervienen en la síntesis de prostaglandinas.

La primera enzima en la vía sintética de prostaglandinas es la prostaglandina endoperóxido sintetasa o ciclooxigenasa de ácidos grasos, se sabe ahora que hay dos formas de la ciclooxigenasa llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La primera es una isoforma constitutiva que aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones, en tanto que la segunda se presenta en situaciones de inflamación por citocinas y mediadores inflamatorios.

Todos los antiinflamatorios no esteroideos son además antipiréticos y analgésicos, pero existen diferencias importantes en sus actividades.

Los fármacos en cuestión, cuando se utilizan como analgésicos suelen ser eficaces sólo contra el dolor de intensidad pequeña o moderada. Sus efectos máximos son mucho menores, pero no originan las manifestaciones indeseables de los opiáceos en el sistema

nervioso central, que incluyen depresión respiratoria y aparición de dependencia física. Los antiinflamatorios no esteroideos no cambian la percepción de las modalidades sensitivas, excepto las del dolor. El dolor posoperatorio crónico o el que previene la inflamación es particularmente controlado por los productos de esta categoría, sin embargo, no alivian el dolor que surge de vísceras huecas.

Como antipirético, los antiinflamatorios no esteroideos aminoran la temperatura corporal en estados febriles; todos los productos de este tipo son antipiréticos y analgésicos.

La aplicación clínica principal de estos compuestos es como antiinflamatorio en el tratamiento de trastornos músculo esquelético como la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. En términos generales, los antiinflamatorios no esteroideos brindan únicamente alivio sintomático del dolor y de la inflamación que acompañan a las enfermedades y no tienen evolución de la lesión patológica de tejidos durante episodios graves.

Se ha dicho que las prostaglandinas intervienen en la persistencia del conducto arterioso con libre tránsito, y que se ha utilizado en neonatos la indometacina y fármacos afines para cerrar dicho conducto, en caso de seguir abierto.

Alfred Godman Gilman, Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 1997.

## CAPITULO 5

### Reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroidales.

#### 5.1 Efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroidales.

El efecto más frecuente es la propensión de éstos a inducir úlceras gástricas o intestinales, que a veces se acompañan de anemia por la pérdida hemática resultante. Los individuos que utilizan estos fármacos durante largo tiempo tienen un riesgo relativo tres veces mayor de sufrir efectos gastrointestinales graves en comparación de quienes no los usan.

El daño en el estómago que generan dichos fármacos puede surgir de dos mecanismos diferentes. La irritación local de las sustancias ingeridas permite la difusión retrógrada de ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción del daño tisular, pero la administración parenteral puede ocasionar también daño y hemorragia, en relación con la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas en estómago y, en particular, PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal.

Los ecosanoides mencionados inhiben la secreción ácida del estómago, intensifican la corriente sanguínea por la mucosa y estimulan la secreción de moco citoprotector en el intestino; al suprimirse su síntesis, el estómago quizá se torne más sensible a sufrir daño.

Otros efectos colaterales de estos productos, que quizás dependan del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas endógenas, incluyen perturbaciones de la función plaquetaria, prolongación de la gestación o del trabajo de parto espontáneo, y cambios en la función renal.

La función plaquetaria se altera por que los antiinflamatorios no esteroidales evitan la formación del tromboxano A<sub>2</sub> por parte de las plaquetas, que es un potente agente agregante, ello explica la tendencia de los fármacos de este tipo a prolongar el tiempo de hemorragia.

Los antiinflamatorios no esteroidales poseen poco efecto en la función renal de seres humanos normales tal vez porque la producción de prostaglandinas vasodilatadoras ejerce mínimo efecto en los sujetos con insuficiencia de sodio. Sin embargo, dichos fármacos disminuyen la corriente sanguínea en riñones y la filtración glomerular en individuos con insuficiencia congestiva cardíaca, con cirrosis hepática ascitis, con nefropatías crónicas y

en sujetos hipovolémicos.

La elección entre diversos antiinflamatorios no esteroidales para tratar artritis se basa en gran medida en datos empíricos. Es posible elegir un fármaco y administrarlo durante una semana o más. Si sus efectos terapéuticos son adecuados, se continúa la administración salvo que surja toxicidad. En la respuesta de individuos a diferentes fármacos de esta categoría, quizás ocurran enormes variaciones a pesar de que los fármacos son miembros estructuralmente semejantes de la misma familia química.

Casi nunca se recomienda un antiinflamatorio no esteroide en embarazadas; si es necesario utilizarlo, en ellas quizá las dosis pequeñas sean las más inocuas. Las dosis tóxicas de salicilatos causan efectos teratógenos en animales, pero no hay pruebas que sugieran que dichas sustancias a dosis moderadas posean los mismos efectos en el feto humano. Sea como sea, hay que interrumpir la utilización de aspirina antes de la fecha calculada del parto para evitar complicaciones, como prolongación del trabajo de parto, mayor peligro de hemorragia posparto y cierre del conducto arterioso en el feto.

Muchos antiinflamatorios no esteroidales se ligan firmemente a proteínas plasmáticas y desplazan a otros medicamentos de los sitios de la unión. Las interacciones mencionadas pueden observarse en sujetos que reciben salicilatos o fenilbutazona junto con walfarina. fármacos hipoglucemiantes del tipo de las sulfonilureas o metrotexato, en estos casos tal vez es necesario elaborar ajustes en las dosis de dichos fármacos o evitar suministrarlos de manera concomitante.

El Diclofenaco posee actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxeno y otros medicamentos. Además disminuyen las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre, en leucocitos, tal vez al modificar la liberación o captación de dicho ácido graso.

El diclofenaco sódico es aprobado en Estados Unidos para el tratamiento sintomático a largo plazo de artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. La dosis diaria para dichas enfermedades es de 100 a 200 mg en varias fracciones. Puede ser útil también por breves lapsos en lesiones músculo esqueléticas agudas (tendinitis bicipal y bursitis sudeltoidea) dolor pos operatorio y disminorrea. En Europa, se distribuye un preparado que combina 50 mg, de diclofenac en tabletas con cubierta entérica y misopropol. análogo de la prostaglandina B. Se busca encontrar la eficacia del diclofenac y, al mismo tiempo, que

disminuya la frecuencia de úlceras y erociones de vías gastrointestinales.

Los derivados del ácido arilprópionico constituyen un grupo de antiinflamatorio no esteroideos útiles y eficaces, pueden tener ventajas notables con respecto a la aspirina e indometacina en muchos enfermos porque suelen ser mejor tolerados, No obstante los derivados de estas categorías comparten toda la característica nociva del grupo global de fármacos. Aún más, su proliferación rápida y de la gran promoción que han sido objeto hacen que el médico se tope con dificultades para seleccionar racionalmente algunos de los miembros del grupo, y entre los derivados del ácido propiónico y los compuestos más conocidos. La semejanza entre todos los miembros de esta clase son más notables que las diferencias.

Los estudios en seres humanos señalan que los derivados del ácido propiónico son similares a la aspirina para tratar signos y síntomas de artritis reumatoide osteoartritis. En personas con la primera enfermedad se advierte disminución de la hinchazón articular, el dolor y la duración, de la rigidez matinal. Con mediciones objetivas se observan mejorías en la potencia, la movilidad y el vigor corporal.

Lipsky: COX-2 inhibitors, The Journal of Rheumatology, 1999, vol.26, supplement.56.

## **5.2 REACCIONES ADVERSAS EN LA PIEL CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.**

Se presentan varias condiciones patológicas en la piel alcanzando frecuentemente severas reacciones con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos se emplean como anti inflamatorios y en algunos problemas músculo esqueléticas como lo son la artritis reumatoide y la osteoartritis. Colectivamente se conoce la dermatitis medicamentosa o erupciones por el fármacos, este tipo de enfermedades se manifiesta como eritema, urticaria, erupciones morbiliformes, purpúrea. reacción de foto sensibilidad y el síndrome de Lyell's.

Los antiinflamatorios no esteroideos producen un metabolito activo el cuál inicia con la reacción inflamatoria que se manifiesta en forma de salpullido y de ronchas en la piel.

La naturaleza química de la reactivación de varios metabolitos depende de las diferentes clases de antiinflamatorio no esteroideo y al tipo de células con la que interaccionan en primer instancia presuntible a la reacción celular inicial.

Por ejemplo, el Benoxaprofeno perteneciente a los NSAID produce frecuentemente salpullido y abundante comezón, esto origina que un alfa carbón sea descarboxilado derivándose de esta manera el 2-(4-diclorofenil-5-etil)-benzoxazol o DPEB.

Oxiradicales que participan en la degradación del benzonaproxeno. El fotoproducto que se obtiene es el DPEB solo si el producto de la degradación del Benoxaprofeno y HEP formándose de esta manera la reactivación intermedia del proceso degradativo.

Reacciones análogas ocurren con algunos de los ácidos propiónicos que están asociados con la forma en salpullido que se presenta con dicha reacción. La reacción de descarboxilación tiene que ser implicada la fotodegradación de la ketoenolato, azapropazano, que produce metabolitos en dichos fármacos.

El piroxicam se reporta frecuentemente en la producción tóxica de epidermis necrolítica y a las erupciones de fotosensibilidad. Estudios con el piroxicam produce un metabolito conocido como "C" (2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzitiazina-1,1-dioxido). El mecanismo de fotosensibilidad es totalmente diferente al observado con el ácido propiónico.

Una relación de interés en particular es la reacción parecida con el metabolito del ácido fenilacético de los NSAID, alclofenaco. En este caso el grupo etilen es terminal de estos fármacos y la formación del metabolito a époxido. Estos metabolitos de reacción oxidativa nos da una foto reacción. La reacción de salpullido no se desarrollan comúnmente a menos que se expone a radiaciones UV tal como en la droga anterior.

Se ha reportado estudios de maculo pápula que es un tipo de salpullido asociado con la ingestión de los productos NSAID, así como un tipo de forma de salpullido que ocurre en el tronco, la cara, otras extremidades y eritemas.

Rainsford, side Effects of Anti-inflammatory Drug, 1998.

### 5.3 INFERTILIDAD

El antiinflamatorio no esteroideos se administran cuando se presenta dolor y problemas músculo esquelético y que comúnmente se prescriben para pacientes que tienen años con padecimientos de la artritis reumatoide o con un proceso inflamatorio. A través de los efectos de los antiinflamatorios no esteroideos en la madre y la impregnación al feto, hay una posible teratogénesis que se alcanzan por las concentraciones elevadas de este fármaco en la madre, otro posible efecto es que causa la infertilidad a la mujer.

Cuando se produce la ovulación por el óvulo ya maduro de los folículos entonces sucede una ruptura con el oocito. En cada ciclo de la ovulación en donde se produce por los folículos los cuales se ven influenciados por la hormona foliculo estimulante (FSH) y a la producción de estrógenos de las células teca y el activador plásmínogeno (PA) de las células granulosas. PA estimula la conversión de plásmínogeno a plásmín, convierte procolagena a colagena degradando la base de la membrana para la formación del óvulo a través de la cuál el oocito es liberado. La ruptura folicular para poner en funcionamiento a los estrógenos esta mediada por la hormona leutilizante, la cuál estimula la meiosis del oocito y la formación del cuerpo luteum. Al elevarse las concentraciones de la LH estimula la ruptura del folículo, de la meiosis y permite la salida de la ovulación, siendo importante este mecanismo para explicar la causa de la infertilidad.

El proceso de ruptura del folículo y la activación de la colagena dependen del proceso de la prostaglandina. La administración experimental de la PGF2a, induce a los conejos a la ovulación y esta es bloqueada por la actividad de la indometacina. La indometacina también produce la inhibición de la ovulación en otras especies de animales y en los humanos.

LUF es confirmado por la ausencia de la ovulación en el cuerpo del útero, a demostrado la pérdida de los niveles del estradiol y de la progesterona en el fluido peritoneal por consiguiente folicular.

Los investigadores consideran la posibilidad de que los NSAID pueden ser usados como anticonceptivos orales haciendo énfasis en que no se sabe si su función sea la de potenciar la causa de la infertilidad.

Nuky, Non-Steroidal anti-inflammatory drug infertility, 1998.

## 5.4 PATOLOGIA INTESTINAL

En la asociación de lesiones gastrointestinales se han observado que los tratamientos antiinflamatorios no esteroideos, son factores principales que pueden comprometer la permeabilidad intestinal e inducir la inflamación y ulceración del tracto gastrointestinal, así como la hemorragia que se genera originalmente por el problema de las úlceras y el daño ocasionado por el diclofenaco en el tracto gastrointestinal.

La asociación que se ha encontrado entre el daño intestinal y los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran muchas de las lesiones que ocurren en la región ileo- cecal,

después de que el fármaco a estado en la circulación entero hepática. En la rata el intestino es particularmente sensible a la indometacina. Si la droga se administra oral por varios días a una dosis de 1 mg/Kg. Se presenta perforación de la úlcera ileal o en el área de la estructura ileo- catecal es la que ocurre regularmente.

El diclofenaco ha demostrado que inducen efectos patológicos en la mucosa ya sea en un grado menor o un mayor problema generalizado la cuestión en la que se ve difundida la ileitis o la colitis la cual sucede previamente en la mucosa normal, alternativamente se puede activar un proceso inflamatorio que se puede diverticular o simplemente suceder, otra de las formas en las que se puede presentar este tipo de problemas es en las características de los bordes de las úlceras.

Las perforaciones de las úlceras tienden ha ser consideradas predominantemente como una de las características de alto riesgo ya que se ve incrementada los problemas en el colón especialmente en el área caecal.

Lesión de la estructura primaria.

Solo un caso se observo en el cuál el daño es pequeño y se encuentra situado dentro del diafragma. 52 pacientes mujeres que fueron tratadas por más de 10 años con este tipo de fármacos presentaron anemia crónica. Ellas tomaban regularmente ácido acetilsalicílico por los dolores de cabeza frecuentes al igual que las altralgías y ocasionalmente vieron que al inyectarle piroxicam, 40mg, mejoraron sus condiciones físicas. Ninguna gastroscopia ni colonoscopia han revelado una explicación acertada con respecto a la pérdida de sangre. Se exploró por medio de la laparoscopia el daño intestinal y no se logro ver ningún daño microscópico visible en el intestino.

Se examino los bordes de una biopsia extraída del diafragma y la cuál revela la presencia de fibrosis y se localiza una ulceración, y en la lesión se ve un proceso inflamatorio en el área. Los pacientes que se les administro continuamente el diclofenaco con el paracetamol como tratamiento para el dolor se observaron complicaciones, después de cuatro años se determinan que los pacientes presentan anemia, además se reveló que la inflamación se encontraba localizada en el mismo sitio del borde del diafragma, al presentarse esta inflamación en el diafragma se presenta la enfermedad del colón.

Todos los pacientes que presentan anemia, diarrea y dolor abdominal. deben de suspender el tratamiento de Diclofenaco. Se ha presentado dos casos donde por la administración del Diclofenaco presenta obstrucción intestinal por lo cuál se ha tenido que recurrir a cirugías

quirúrgicas.

Halter, Intestinal Pathology from NSAID 1998.

## 5.5 COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES.

El diclofenaco sódico es uno de los mas usados comúnmente en el tratamiento de los procesos inflamatorios y de la artritis reumatoide. Está estimado que más de 30 millones de gentes presentan problemas con los antiinflamatorios no esteroidales, las complicaciones que se presentan por utilizar este tipo de fármacos trae como consecuencia muchos efectos adversos.

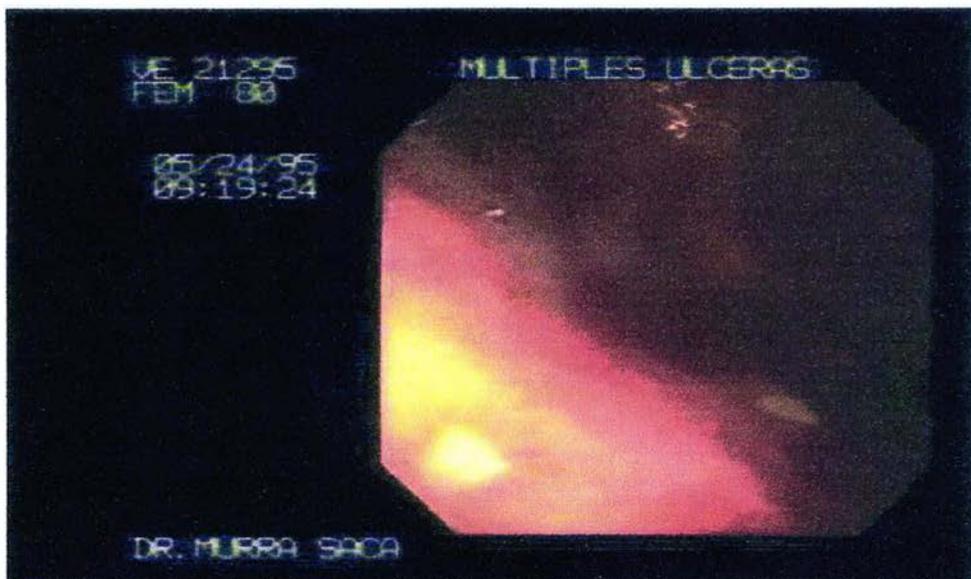
Los pacientes que padecen artritis y que frecuentemente usan este tipo de fármacos y que comúnmente presentan problemas en la piel como la son la dermatitis medicamentosa u alergias.

La artritis reumática es una de las enfermedades en las cuales se recomienda el uso de este tipo de medicamentos.

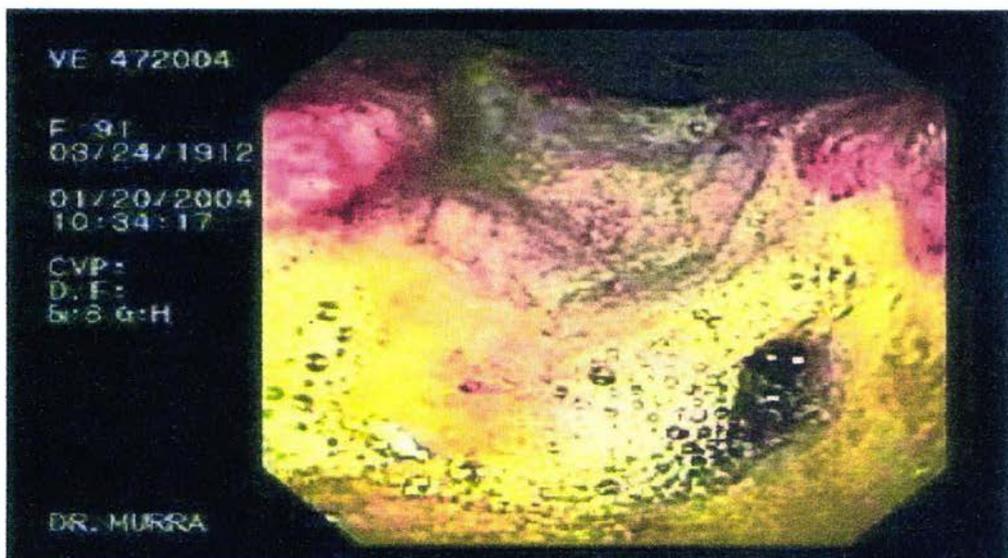
Los efectos adversos que el diclofenaco sódico ocasiona son problemas gastrointestinales que se clasifican en tres categorías:

- 1 Náusea, dispepsia y dolor abdominal
- 2 Lesión de la mucosa, úlceras las cuales sólo se observan por medio de una endoscopia o por estudios radiográficos.
- 3 Serias complicaciones gastrointestinales, perforación y sangrado

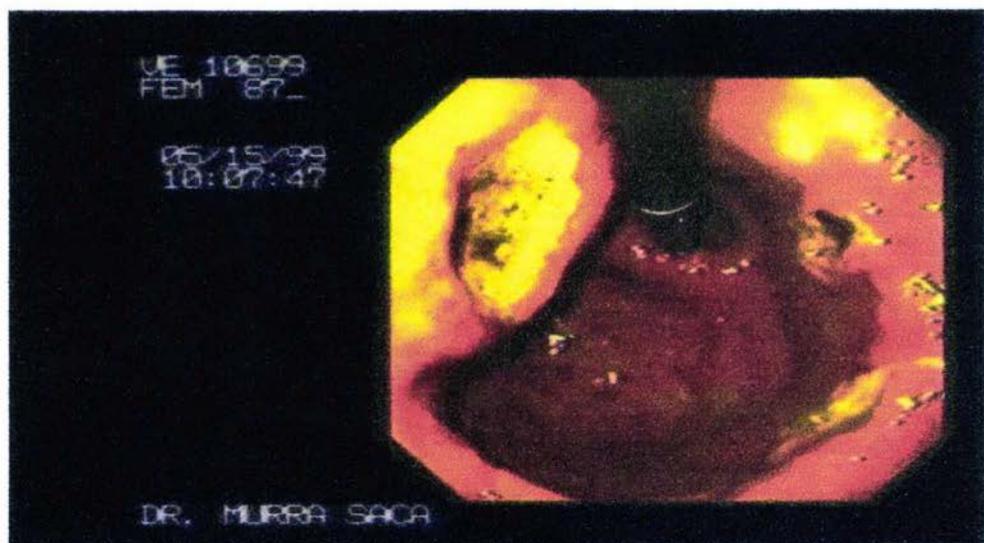
The Journal of Rheumatology, 199, Vol.26, Supplement 56.



Femenino de 80 años quien presenta dolor abdominal severo, vómitos, había estado bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroidales.

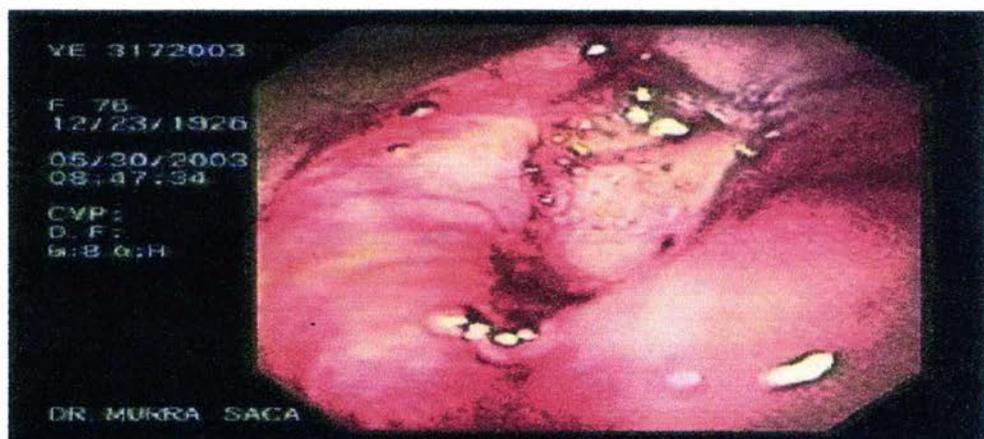


Úlcera Gástrica Gigante



### Múltiples Ulceras

Paciente femenino de 87 años con múltiples úlceras del cuerpo y fondo gástrico, ha tenido historia de haber usado antiinflamatorios no esteroidales, imagen en retroflexión.



Sangramiento del aparato digestivo superior debido a múltiples úlceras gástricas gigante

Algunos estudios que se realizaron al diclofenaco sódico revelaron complicaciones gastrointestinales importantes tal como sangrado y perforación de las úlceras gástricas. Se observa en el 80% de los pacientes que son sometidos a este tratamiento, la formación de úlceras son usualmente asintomáticas en el desarrollo continuo con este fármaco, lo cual comienza con daño en la mucosa hasta la perforación de la úlcera gastrointestinal.

La dispepsia es un padecimiento gastrointestinal que se presentan por el consumo del diclofenaco sódico, pueden variar sus efectos en diferentes pacientes de una misma población y eso depende del tipo de fármacos, dosis y el tiempo en que se administra.

Las complicaciones gastrointestinales se dan como resultado del consumo del diclofenaco en los pacientes que presentan alguna enfermedad inflamatoria y que al suministrar estos fármacos se ven afectados. Muchas de las muertes son las responsables del consumo de este tipo de fármacos y que se tiene una mayor incidencia de muerte por esta causa que las ocasionadas por el asma, cáncer cervical y la enfermedad del Hodgkin's.

Estudios recientes demuestran que la utilización de las dosis del famotidine y del omeprazol previene la formación de las úlceras gástricas, después de realizar una endoscopia.

Cuando por algún motivo no se administran los antagonistas H<sub>2</sub> y los anti ácidos en combinación con el Diclofenaco Sódico se ha demostrado que el doble de los pacientes presenten hemorragias gástricas, cuando se ha presentado problemas de úlceras que muchas veces los conllevan a la muerte.

Hay un gran número de NSAID que presentan problemas gastrointestinales entre ellos el Diclofenaco Sódico que se suministra a pacientes con procesos inflamatorios o con problemas músculo esqueléticos, y que los médicos han tomado decisiones apropiadas para la intervención de estrategias tal como la cito protección y el uso menor de los NSAID que son más tóxicos en los problemas gastrointestinales y que se vea disminuido el riesgo a estos pacientes.

## 5.6 COMPLICACIONES MÚSCULO ESQUELÉTICAS.

El cartilago articular está compuesto esencialmente por una matriz extensamente hidratada y sintetizada e invertido el condrocito y una célula, en el cartilago.

La matriz del cartilago está principalmente compuesta por (AGG) y por la colagena de tipo II esta síntesis está regulada por hormonas y por citocinas que estimulan el mecanismo.

En condiciones normales la matriz del cartilago remodela el proceso lentamente que consiste en la fase de la reabsorción del condrocito, directamente compensado por la fase de reparación del mismo. En condiciones patológicas tal como la osteoartritis (OA), el cartilago se invierte y acelera principalmente la reacción de reparación seguida por un proceso de compensación y degradación del cartilago. La reacción de la degradación del cartilago está caracterizada por hipertrofia e incrementa la síntesis del compuesto de la matriz y la metaloproteasa.

La reacción homeostática no es eficiente, es transitoria y finalmente fracasa la reparación de los defectos del cartilago a través de factores etiológicos persistentes. La reabsorción del cartilago está mediada por enzimas y por la producción de radicales libres producidos por los tejidos vecinos, pero también los condrocitos, estos procesos inducen y controlan a los potentes mediadores autocrino y paracrino, principalmente la IL-1B, necrosis del tumor factor alfa, y probablemente de otras citoxinas tal como la IL-6 y la IL-8 in vitro, la IL-1 es un inhibidor potente de los proteoglicanos y de la síntesis de colágena de tipo II, estimulando a la metaloproteasa, IL-6, IL-8 prostanglándina E2 (PGE2) óxido nítrico y la producción de oxígeno, por esta razón la IL-1b es comúnmente usada en modelos simulando las circunstancias de la degradación del cartilago principalmente in vivo.

Los antiinflamatorios no esteroideos son los más comúnmente usados en el tratamiento de OA. En un simposio realizado se consideraron a los antiinflamatorios no esteroideos como drogas que actúan sobre la inhibición de la síntesis de la prostaglandina.

En estudios realizados recientemente se ha revelado el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos es multifactorial y el desarrollo de otro tipo de inhibición de síntesis de prostaglandinas, verdaderamente algunos de los antiinflamatorios no esteroideos tienen propiedades anti-oxidantes, la inhibición de la producción de las citoxinas, decremento de la expresión en la adhesión de las moléculas de neutrofilos en humanos, modular la actividad enzimática, o induce a la inhibición del tejido y la síntesis

de la metaloproteasa.

Se usó un modelo de investigación del metabolismo de los condrocitos para evaluar el triplete de AGG, IL-6, IL-8, PGE” y la producción en la matriz de la metaloproteinasa y la influencia de la IL-1B a largos periodos y la evaluación de varios NSAID con estos parámetros.

El cartilago articular normal, expresa condrocitos específicos con fenotipos característicos por la velocidad de proliferación baja, las células se encuentran en forma esférica y la síntesis de las macromoléculas altamente especializadas, principalmente la agregación de la colágena tipo 11, la cuál se encuentra en la matriz extracelular. En otros estudios de análisis cuantitativos en la síntesis de AGG muestran que:

1. - la mayoría (98%) se encuentran recién sintetizadas el triplete de AGG, donde queda inmovilizada la matriz por el alginato.
2. - el contenido de la cuenta de AGG en alginato se ve incrementada durante los primeros días del experimento y se mantienen estable e intervienen para moldear y alcanzar un estado firme en la matriz.
3. - la distribución de AGG en alginato es progresiva y emigra a la célula de la matriz y se elimina.

En la actualidad se ha demostrado que la IL-6 y la IL-8 donde se distribuye una diversidad de compartimentos entre la matriz. En condiciones normales el 43% de la producción de la IL-8 sigue en la FRM, en un tiempo de producción de la IL-6 fue del 94% relacionados esencialmente en el modelo experimental.

La IL-1b estimula la producción de la IL-6 y la IL-8 , pero el tiempo de distribución de la IL-6 fue afectada por la producción de la IL-1 y la acumulación de la IL-8 en la FMR. El papel que juega la IL-8 en la patología de la OA sigue sin conocerse de cualquier modo en la artritis reumatoide la IL-8 es importante para los neutrófilos y linfocitos T próximos al centro inflamatorio.

Recientemente se ha reportado que la IL-8 crea en la matriz del cartilago un gradiente de concentración proporcional a la migración de neutrófilos a través de la degradación del cartilago hacia el hueso subcondrial. Este efecto de la IL-8 induce a la activación de neutrofilos y a la degranulación, pone en función la relación de los radicales libres, enzimas lisosomales y las células mediadoras de la degradación del cartilago.

En estos modelos también estudian los efectos de los diferente antiinflamatorios no

esteroidales y el metabolismo de los condrocitos en el modelo de alginato. Excepto ACECLO y INDO aumentan escasamente la producción de AGG por condrocitos. Los otros NSAID muestran el efecto neutral de la síntesis de AGG.

Los antiinflamatorios no esteroidales se clasifican en tres grupos de acuerdo al efecto del Sulfato glicosaminoglican.

El primer grupo de los NSAID estimula la síntesis de GAG tal como el ACECLO, el segundo grupo incluye el DICLO y PIROX con efectos neutrales, y el tercer grupo esta compuesto por los NSAID que reducen la síntesis de GAG, incluyendo INDO, NIM, y IBU.

Los datos revelan que la concentración de plasma terapéutica de ACECLO, DICLO, INDO, y NIM inhiben significativamente la vaselina y la IL-1B estimula a los condrocitos en la producción de la IL-6, donde CELE y IBU inhiben solamente la estimulación de la producción de la IL-8. Estos resultados confirman los reportes que se tienen previos con respecto a NIM y DICLO son potentes inhibidores de la IL-6 para los condrocitos en la OA humana en un tiempo corto. El papel de la IL-6, el cuál no se sabe cuál es su efecto en el ámbito clínico.

La IL-6 es una citoxina múltiple teniendo diferentes efectos como lo es ser antiinflamatorio y como pro inflamatorio.

Se sugiere que los efectos de los antiinflamatorios no esteroidales y la producción de la IL-6 no dependen de PGE2 y es probablemente la relación de la estructura de los NSAID.

Se ha observado que los antiinflamatorios no esteroidales reducen la producción IL-8 en presencia de la IL-1. Se concluye que las cuentas en alginato constituyen un interesante modelo de estudio de los efectos de los fármacos sobre la producción de agregación de las citoxinas de los condrocitos, pero también su distribución en la matriz extracelular. Se ha demostrado in vitro los efectos de los antiinflamatorios no esteroidales de los condrocitos diferentes de acuerdo a su estructura química y a su mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroidales.

*The Journal of Rheumatology 2002. Sanchez Longesterm effect of NSAID.*

## 5.7 PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES ASOCIADAS CON LOS FARMACOS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tienen cada vez un amplio uso de este tipo de medicamentos en el mundo y sigue siendo el tratamiento más usado para tratar el dolor que se encuentra asociado a la inflamación que ocurre con varias formas de artritis y de otras enfermedades músculo esquelético.

Los efectos adversos que ocurren predominantemente con los antiinflamatorios no esteroideos son los problemas gastrointestinales y que presentan una intolerancia menor que se manifiesta por náuseas, dispepsia, anorexia, dolor abdominal, flatulencia, en los efectos más importantes a nivel clínico son tales como la úlcera y las complicaciones de las mismas.

Al administrar este tipo de medicamentos con una dieta rica en grasas se estima que aumenta el riesgo de una úlcera sintomáticamente y potencia las complicaciones con la úlcera, tal como sangrado gastrointestinal y la perforación de la úlcera y la presencia de la obstrucción gástrica en 2-4% de los pacientes que consumen el diclofenaco sódico por periodos prolongados. Este tipo de complicaciones requieren de ser hospitalizados ya que muchas veces se complican y se produce la muerte en 1.5% de los pacientes al año.

Considerando el gran número de pacientes que utilizan el diclofenaco sódico y las serias complicaciones que estos ocasionan, por lo tal se ha tratado de reducir estas complicaciones utilizando la coadministración de otro tipo de medicamentos.

La síntesis de la prostaglandinas E1, análogo del misoprostol que se utiliza para el tratamiento de reducir la incidencia que ocasiona los antiinflamatorios no esteroideos en la formación de úlcera gástrica y duodenal.

Pacientes que toman placebo en combinación con el misoprostol asociada a los NSAID previenen úlcera gástricas y duodenales en pacientes con una historia de enfermedad de úlcera péptica.

El misoprostol previene la úlcera gástrica y duodenal administrado con los NSAID en el cual se deben de manejar régimen de dosificación estricta.

El receptor antagonista H2 de la ranitidina demuestra que los pacientes que la toman junto

con el diclofenaco sódico previenen la ulcera duodenal, pero es relativamente ineficaz en la prevención de la ulcera gástrica. La administración de la Famotidina (40mg) previene la ulcera duodenal, pero no así la ulcera gástrica en pacientes que toman los NSAID. Con dosis de (80mg) de la Famotidina reduce la incidencia de ulcera gástrica y duodenal en este tipo de pacientes. El Sulcralfato es un fármaco que actúa a nivel superficial y demuestra que es ineficaz para evitar las úlceras gástricas.

Estudios recientes demuestran que el omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones y que es efectivo para la prevención de úlceras gástricas y duodenales al ingerirse en combinación con los antiinflamatorios no esteroideos.

En los resultados obtenidos del consumo del Misoprostol con el diclofenaco demuestran que las úlceras desaparecen porque la función de este fármaco es la de proteger a la mucosa gástrica para que no sea dañada en los pacientes que padecen de la artritis reumatoide. Los pacientes que presenta 52 años o más de edad se les administra el misoprostol de 200ug. Los fisiólogos sugieren que cuando se les administre este tipo de medicamento tienen que ser supervisados constantemente para evitar que se presenten complicaciones severas.

Las primeras pruebas realizadas a la mucosa fueron hechas con el Ranomicina la cual contiene doble capa y el control fue el placebo en estos estudios no solamente se determina la incidencia de las serias complicaciones gastrointestinales que son inducidas por los NSAID en pacientes que padecen de artritis reumatoide y que sean visto disminuidas significativamente con el misoprostol.

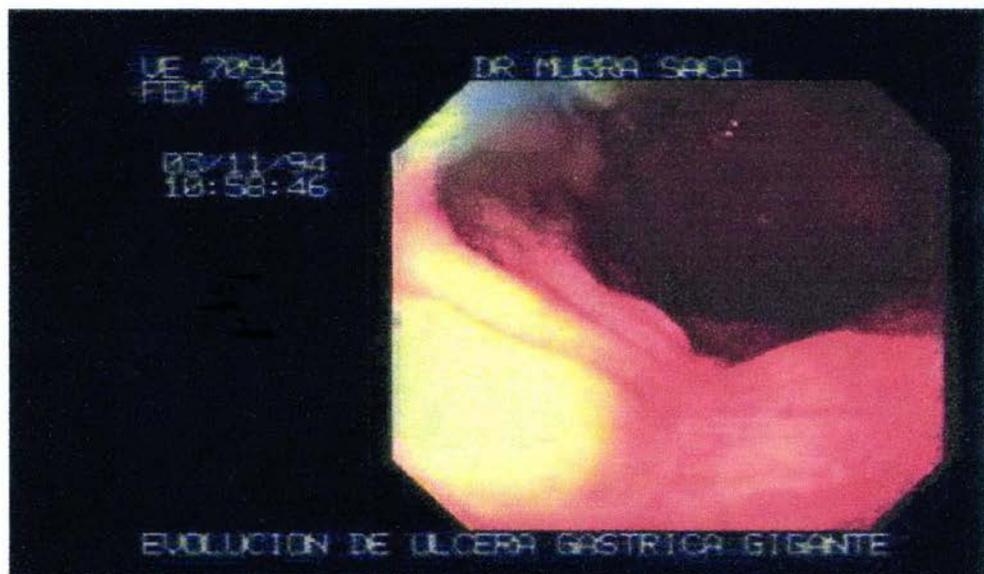
Los pacientes que presentan un grado severo ocasionadas por estos productos deben de tener el tratamiento adecuado para tratar la artritis reumatoide se consideran los siguientes parámetros tal como: no se deben de presentar alteraciones con estos fármacos, no se debe de avanzar la enfermedad de la artritis reumatoide y en los pacientes que requieren de la administración de los corticoesteroides y de sales de oro no deben de haber este tipo de complicaciones.

La importancia clínica de la profilaxis de la ulcera en pacientes que toman NSAID y que se encuentran enfermos. En el tejido se considera efectiva la elección de estos fármacos y la selección de agentes terapéuticos, ( síntesis de prostaglandina E1, análogo de Misoprostol, agentes reductores, el bloqueo del receptor H2, la inhibición de la bomba de protones. o Sulcralfato).

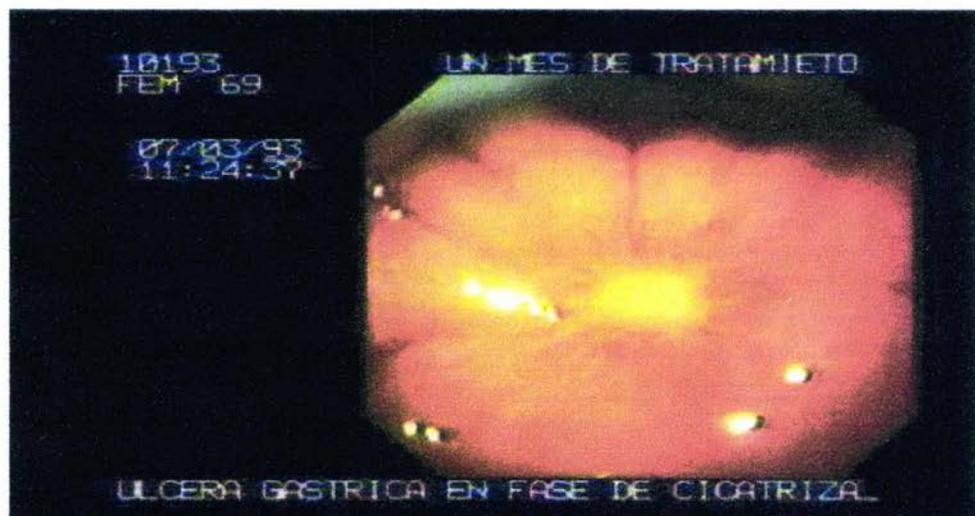
El uso de varios agentes anti ulcerantes son de alivio para las personas que padecen de dispepsia y que tienen que tomar el diclofenaco sódico, esto a generado una gran controversia.

Varios estudios sugieren que el bloqueo del receptor H2 previenen la ulcera duodenal, algunas ulceras gástricas se pueden prevenir si se les administra una dosis adecuada de estos agentes. El inhibidor de la bomba de protones demuestra que previene la ulcera gástrica como la duodenal en un estudio preliminar de un número pequeño de pacientes. Además el omeprazol clínicamente a demostrado que reduce la incidencia de las complicaciones con los antiinflamatorios esteroidales. En contraste el misoprostol previene tanto las ulceras gástricas como las duodenales y protege la mucosa gástrica, con la administración de estos agentes reducen las complicaciones que le ocasionan los antiinflamatorios no esteroidales. Es interesante especular que la prevención de la ulcera es equivalente a las complicaciones gastrointestinales con los fármacos.

Agrawal and Aziz Preventing GI complication, The Journal Of Rheumatology, 1998, vol 25, supplement, 51.



Después de mes y medio de tratamiento , se encuentra cicatrizacion lineal en fase roja



El mismo caso anterior, después de un mes de tratamiento, la úlcera se encuentra en el proceso de cicatrización rodeada de prominentes capilares.

Nota: dichos estudios fueron practicados en 1993 el tratamiento fue con inhibidores H2. En la actualidad con los inhibidores de la bomba, las cicatrices son de menor tamaño o no se observan debido a la efectividad terapéutica

## CAPITULO 6

### CONCLUSIONES

El Diclofenaco Sódico es un potente antiinflamatorio no esterooidal comúnmente utilizado para tratar procesos inflamatorios y enfermedades degenerativas, debido a sus propiedades farmacológicas los médicos lo recetan continuamente para tratar estos padecimientos ya que es el fármaco de elección al encontrarse dentro del cuadro básico de medicamentos.

Debido al uso indiscriminado de este fármaco da como resultado una serie de complicaciones, dentro de las cuales la principal es a nivel gastrointestinal por el alto consumo de dicho fármaco, siendo esta la causa fundamental de un gran número de muertes.

De acuerdo a estadísticas de mortandad realizadas en los Estados Unidos en 1998, el número de casos de muertes ocasionados por las complicaciones gastrointestinales por el alto consumo de diclofenaco es de 16500 personas al año ocupando el tercer a nivel nacional. superado por la leucemia que provoca la muerte de 20197 personas ocupando el primer lugar a nivel nacional seguido por el VIH que ocasiona 16685 decesos al año.

Con los resultados obtenidos de dicha estadística se requiere de incrementar un sistema de farmacovigilancia, en donde los pacientes lleven un seguimiento adecuado a las necesidades de cada uno.

El médico debe de dar la indicaciones claras del consumo del fármaco así como prevenirlo en caso de presentar, vómitos, náuseas, intolerancia gastrointestinal, etc. suspender el medicamento.

Las personas que tienen un historial de úlceras pépticas son a las que se les debe de llevar un control estricto con respecto a la evolución de las mismas, siendo responsabilidad del médico la administración de dicho fármaco. en caso de presentar hemorragias debe de acudir al hospital más cercano ya que este problema le ocasiona la muerte.

Se tienen actualmente fármacos que ejercen la acción de proteger la mucosa gástrica como lo es el Omeprazol, la Ranitidina y el Misoprostol que se deben de administrar al consumir el diclofenaco sódico para disminuir el número de muertes que ocasiona así como proporcionar al paciente una calidad de vida mejor.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Alfred Goodman Gilman, Las Bases farmacológicas de la terapéutica, ed. 9. Vol. 1. Mc Graw-Hill, Interamericana, México, 1998.
2. Erick Sandell, Pharmaceutics Galenical Pharmacy, ed. 2. Vol. 2. El Manual Moderno, México, 1989.
3. Salvatore Turco M.S, Steriles Dosage Forms, Their Preparation and Clinical Application, ed. 2. Lea Febiger, Filadelfia, 1983.
4. Herbert A Lieberman and Leon Lachman, Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medication, ed. 2. Vol. 1. Marcel Dekker, New York. 1997.
5. Hansten and Horn's, Drug Interactions, Analysis and Management., Drug Interactions Monographs, ed. 1. Waverly, Vancouver, 1996.
6. José Herman, Farmacotecnia Teórica y Práctica, Vol. 6. Continental, México, 1989.
7. Howard C. Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, ed. 3. Lea Femeger, Philadelphia, 1982.
8. Lindemann Wirth Carlos Martín, Inyectables y su control, ed 3. Continental, México, 1993.
9. Klaus Florey, Analytical Profiles of Drug Substance. Vol. 19. San Diego California, 1993.
10. Remintong Genaro, Farmacia, ed. 19. Vol. 2. Medica Panamericana, Buenos Aires Argentina, 2003.

11. Ronald H. Girdwood, *Terapéutica Medica*, Manual Moderno, México, 1997.
12. Fernando D. Roman, *Inovación y Desarrollo Farmacéutico*, Asociación Farmacéutica Mexicana, Continental, 1999.
13. *Guía Profesional de Medicamentos*, Manual de Consulta para Médicos, Odontólogos y Farmacéuticos, ed. 4. Manual Moderno, México 1997.
14. W. R. Nigel Williamson, *Antiinflammatory Compounds Clinical Pharmacology*, Marcel Dekker, New York, 1990.
15. Diaz Zagoya Hicks, *Bioquímica*, ed. 2. Interamericana, México, 1997.
16. Rex Montgomery P. h. D.S, *Bioquímica*, ed. 5. Mosby Year Book,, España, 1992.
17. William J. Williams, *Hematología*, ed. 2. Vol. 1. Salvat, Barcelona España, 1994.
18. Daniel P. Stites Mid, *Inmunología Básica y Clínica*, Manual moderno, México, 1996.
19. Ruy Pérez Tamayo, *Introducción a la Patología, Mecanismo de la Enfermedad*, ed. 2. Panamericana, Buenos Aires Argentina. 1992
20. JM. Ajache, J.Ph. Devissaguet A. M. Guyot-Hermann; *Biofarmacia*, ed. 2. Vol 1. Manual Moderno, México, 1994.
21. VI Simposio Reumatológico Oficial e Internacional, Comité organizador J. Obach Benach, E. Asensi Roldos, P. Barcelo Torrent, Mc Graw-Hill, España, 1987.
22. Centro Nacional de la Lluita Contra los Malestares Reumáticos, Buenos Aires Argentina, 1987.

23. Reumatismo, V Congreso Latín de Reumatología, Vittorio Bianchi, Vincenzo Pipitone, Italia 1987.
24. Hungarian Rheumatology, The official Journal of the Hungarian Association of Rheumatologists., Zoitan Balogh, Andor de Chael, Board, Budapest, 1991.
25. Reumatología, Curso de Precongreso, XV Congreso Mexicano de Reumatología, R Rafael Herrera Esparza, María del Carmen, Sociedad Mexicana de Reumatología, Manual Moderno, Zacatecas 1991.
26. Peter E. Lipsky, Arthritis into the Next Millennium. Washington. USA 1999; 26 Suppl. 56: 11-28.
27. Christelle Sanchez, Metabolism of Human Articular Chondrocyte Cultured in Alginate Beads. Longterm Effects of Interleukin 1B and Non steroidal Antinflammatory Drug. USA 2002; 29:772-780.
28. Gurkirpal Singh and George Triadafilopoulos, Epidemiology of NSAID Induced Gastrointestinal Complication. USA 1999; 26 Suppl 56:11-28. The Journal of Rheumatology.
29. Michael J. Shield, Diclofenac/ Misoprostol: Wovel Findings and Their Clinical Potencial. USA 1998; 25 Suppl 51: 31-41.
30. Galli S. J, Askenas PW, Cutaneos Basophile Hypersensitivity, Philips SM, Escobar MR. Plenum, México, 1996.