

Antiinflamatorios no esteroideos

Indicaciones para su uso

Alvaro Moreno

INTRODUCCION

Las enfermedades reumáticas se presentan al médico como uno de los más grandes retos de los tiempos actuales; son extremadamente comunes, afectan a casi toda la población en algún momento de su vida, y la mayor parte de ellas tienen algún grado de inflamación; hay que reconocerla e interferirla.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) forman todavía la primera línea de ataque para las enfermedades inflamatorias y son ahora uno de los grupos de drogas más prescritos en todo el mundo. Aunque pueden ser extremadamente útiles para reducir el dolor y la inflamación rápidamente, su uso está asociado con alguna reacción adversa ahora muy grave.

La primera droga descubierta como antiinflamatorio fue el salicilato. Aunque su uso fue primero descrito, tomó hasta 1971 para que se diera una buena explicación científica de su modo de acción, por inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Esto indujo a la producción de un gran número de compuestos con similar actividad. La así llamada edad de oro de las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE).

Síntesis de prostaglandinas

La etapa inicial en la síntesis de las PGs incluye la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de las membranas celulares a través de la acción de dos enzimas de membranas: las fosfolipasas A2 y C.

El ácido araquidónico entonces alcanza los microsomas que es el principal lugar de la síntesis de PGs, un complejo enzimático cons-

tituido por dos enzimas: la primera llamada ciclooxigenasa a través de una serie de pasos lleva a la formación de las sustancias activas conocidas como prostaglandinas (PGE2, PGF2, PGD2); prostaciclina (PGI2) y tromboxano A2 (TXA2). Además de radicales tóxicos de oxígeno y factores quimiotácticos para los leucocitos. La segunda enzima conocida como lipoxigenasa al actuar sobre el ácido araquidónico produce los leucotrienos que son potentes quimiotácticos para los leucocitos.

Efectos biológicos de las prostaglandinas

Las PGs son sintetizadas en todas las células humanas a excepción de los glóbulos rojos maduros, su acción es local ya que tiene una vida media muy corta. Las plaquetas son grandes productoras de TXA2, una sustancia vasoconstrictora con una potencia igual a la angiotensina II y el agente que agrega las plaquetas más enérgicamente de todas las conocidas. Contraponiéndose a estos efectos, en las células de la pared vascular (células endoteliales, lisas y fibroblastos) se sintetiza la PGI2, el mayor vasodilatador de las redes vasculares y el antiagregante plaquetario más poderoso conocido.

Prostaglandinas: efecto renal. En el riñón se producen todas las PGs descritas. Juegan papel importante en el mantenimiento del flujo renal por acción vasodilatadora, interactuando con la renina. Es decir, cualquier evento que produzca la liberación de renina (vasoconstrictor) induce secundariamente la liberación de PGE2 (vasodilatador), con aumento del riego sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y la circulación intrarenal. Se ha comprobado que los AINE pueden ejercer impor-

Dr. Alvaro Moreno Grau: Internista, Reumatólogo. ISS Cartagena

tantes efectos sobre el riego sanguíneo y la función del riñón en diversos estados fisiológicos y trastornos clínicos; aunque en el hombre despierto sano, los AINE no alteran el riego sanguíneo. Esto ha hecho pensar que la autorregulación renal en condiciones basales o normales no incluye las PGs, pero que en estados patológicos o de isquemia la producción de las mismas aumenta y éstas suelen actuar en forma protectora y autorreguladora.

Prostaglandinas: efecto gastrointestinal. Las PGs son un componente vital en la defensa de la mucosa gástrica. Se encuentran en todo el tubo digestivo en altas concentraciones. Un estímulo para su mayor síntesis incluye perturbación de la membrana celular, incluyendo trauma por ácido o álcali. Tienen un efecto antisecretorio sobre la producción de ácido gástrico. También estimulan la secreción de bicarbonato y la síntesis de moco formando una capa gruesa del mismo, resultando en un aumento en el gradiente de pH entre la luz y la superficie epitelial, la PGs incrementa la hidrofobicidad de la mucosa por incremento de los fosfolípidos de superficie, aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa, permitiendo con ello una mayor producción de moco previniendo las erosiones que se presentan cuando tal vasodilatación no ocurre. También protegen la mucosa, estimulando el transporte activo de sodio.

La aspirina y la mayor parte de los AINE son débiles ácidos orgánicos (en solución tienen un pH de 2,5). Dañan la mucosa en ausencia de ácido clorhídrico. Los AINE también estimulan la secreción de ácido, dañan la barrera mucosa gástrica alterando la permeabilidad de la membrana celular permitiendo la retrodifusión del ión hidrógeno. A causa de su membrana constituida por fosfolípidos hidrofóbicos, la mucosa absorbe compuestos solubles en lípidos tales como ácido acetil salicílico, más rápidamente que los solubles en agua. La rápida penetración intracelular de asa y su atrapamiento como una sal ionizada, son seguidos por alteración en la permeabilidad de la membrana celular y daño por el ión hidrógeno luminal, esto lleva a daño de la mucosa, incluyendo erosiones y sangrado.

Se pueden resumir los efectos biológicos de las PGs así: estimulación de la contracción del músculo liso, regulación de la biosíntesis de esteroides, inhibición de la secreción gástrica, inhibición de las lipasas sensibles a hormona, inhibición de la agregación plaquetaria, estimulación de la agregación plaquetaria, regulación de la transmisión nerviosa, sensibilización frente al dolor, mediación de la respuesta inflamatoria.

¿Son las PGs proinflamatorias, antiinflamatorias, ambas cosas, ninguna?

Efecto proinflamatorio. En 1971 Vane informó que todos los AINE que él había investigado, inhibían la síntesis de PGs y que por ese motivo eran antiinflamatorios ya que por esa época se sospechaba que las PGs eran sustancias proinflamatorias.

Varios investigadores recientemente han desafiado el concepto de que todos los efectos benéficos de los AINE en las diversas enfermedades articulares, son secundarios a la inhibición de la ciclooxigenasa.

Weissman, Abramson y sus colegas han demostrado que los AINE inhiben la función de los leucocitos, independiente del bloqueo de la ciclooxigenasa. Algunos AINE como los salicilatos no acetilados son antiinflamatorios sin inhibir la ciclooxigenasa. No obstante, aun los mayores críticos de Vane admiten que algunas de las propiedades antiinflamatorias de los AINE, son debidas a esa inhibición, ejemplo, la reducción de la fiebre y del eritema.

Es claro que la mayor toxicidad gástrica y renal de los AINE requiere la inhibición de la ciclooxigenasa. Las investigaciones realizadas para determinar las propiedades proinflamatorias de las PGs han sido frustrantes. Algunas propiedades identificadas son relativamente modestas y no parecen explicar las sustanciales acciones antiinflamatorias de los AINE. Se ha propuesto que la actividad proinflamatoria es debida no a las PGs sino a algunos de sus metabolitos.

Otros investigadores han sugerido que el papel que desempeñan las PGs en algunas enfermedades crónicas depende más que de una acción inflamatoria definida, de su papel como inmuno modulador.

Efecto antiinflamatorio. Se conoce que las PGs inhiben la producción de leucotrieno por los leucocitos (LTB₄). Esto puede ser un evento importante en la actividad antiinflamatoria de las PGs, a causa de que la LTB₄ posee muchas propiedades en favor de la inflamación como son: promueve la quimiotaxis, adherencia y agregación de los polimorfonucleares. También las PGs inhiben la liberación de radicales de oxígeno tóxico y suprimen la liberación de IL-1, factor de necrosis tumoral y otras citoquinas.

Efecto inmunológico de la PGs

Varios estudios *in vivo* e *in vitro* confirman los experimentos mostrando que las PGs actúan como un inhibidor de respuesta inmune celular y que este efecto puede ser bloqueado por los AINE. La influencia sobre el sistema inmune humoral puede ser mediado a través de un efecto directo sobre las células B. T supresoras, ayudadoras o sobre otras células accesorias.

Así, parece que las PGs endógenas pueden inducir o incrementar la producción de anticuerpos a través de la inhibición de la actividad de las células T supresoras. A este respecto se debe considerar que las PGs se acumulan en sitios de inflamación, lo que podría explicar la presencia del factor reumático en las articulaciones inflamadas. Se ha encontrado que los AINE causan reducción en el nivel sérico de algunos pacientes con AR.

Cómo usar los AINE

De todo lo visto anteriormente se deduce que hay que tener criterios o normas para usar los AINE, tratando de evitar los efectos colaterales secundarios.

Los AINE se usan como analgésicos generales y para el tratamiento de diversas enfermedades reumáticas; los pacientes que no obtienen un alivio adecuado con los analgésicos simples son candidatos para los AINE.

La precaución más importante que debe tenerse en cuenta es el antecedente de úlcera péptica. Es necesario hacer ajustes en la dosificación para los individuos con alteraciones en la función renal o hepática y para los que están tomando otros fármacos.

Antes de prescribir un AINE, considere la posibilidad de usar ASA, acetaminofen o un salicilato no acetilado, para calmar el dolor.

El inicio de acción rápida es un criterio fundamental para elegir un AINE, cuando el principal objetivo es la analgesia; la clasificación química tiene poca importancia clínica.

Al atender un paciente con dolor agudo tenga en mente el ibuprofen, naproxen, diflunisol y ketoprofeno.

Si va a tratar una artritis, recuerde que algunos pacientes tienen respuestas diferentes a los AINE. Los fármacos de acción intermedia o prolongada permiten que el paciente cumpla mejor con las indicaciones, pero se pueden relacionar con más efectos colaterales. Los fármacos de acción rápida o corta se recomiendan para los pacientes con alteraciones de la función renal o hepática; la desventaja es que se necesita que las dosis se tomen con más frecuencia. Las mujeres de edad avanzada pueden ser más susceptibles que las más jóvenes y que los hombres a sufrir úlceras causadas por los AINE; tenga en mente a los salicilatos no acetilados, que no afectan a las prostaglandinas gástricas.

Ajuste del tratamiento

El tratamiento inicial con AINE debe mantenerse por lo menos durante dos semanas. Si en ese lapso no se obtiene alivio, aumente la dosificación; si la dosis elevada no es eficaz después de dos semanas, cambie a otro AINE que tenga una vida media y un perfil de efectos colaterales parecidos. Para evitar un efecto de rebote, utilice los dos AINE durante dos o tres días; puede agregarse un analgésico puro al régimen.

Efectos colaterales

Para evitar las molestias gastrointestinales se pueden usar las dosis eficaces más bajas e indicarles a los pacientes que tomen los AINE con los alimentos; si aparecen molestias se pueden usar antiácidos, aunque disminuyen la absorción de dichas drogas, otra alternativa, son los bloqueadores H₂ y el sucralfato. El misoprostol tiene una indicación específica para prevenir las úlceras gástricas inducidas por los AINE.

Examine las concentraciones de hemoglobina cada seis a doce meses en los pacientes que tomen AINE. Es preciso hacer pruebas de función renal y hepática cada seis o doce meses en los pacientes de edad avanzada.

Se debe administrar con precaución en individuos que reciben tratamiento antihipertensivo o anticoagulante y en los que tienen un defecto de la

coagulación o trombocitopenia. Sin embargo, estos medicamentos producen menos lesiones a las plaquetas que el ASA.

Es necesario que los pacientes comprendan los fundamentos de los medicamentos; por ejemplo: los AINE aunque pueden tener propiedades analgésicas, se administran principalmente para disminuir la inflamación, y así aliviar el dolor y mejorar la función.
