

El mecanismo de acción de las drogas anti-inflamatorias no esteroideas

Alberto Millán, María Rosa Chintemi

Hospital Universitario de Caracas.

Las drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINEs) están dentro del grupo de medicamentos más prescritos en todo el mundo.

En 1971, Vane (1) reportó que todos los AINEs por él estudiados tenían como característica común, el de bloquear la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas (PG) estables (Ej: PGE₂ y prostaciclina [PG₁₂]), controlando de esta forma los procesos de inflamación. Esta teoría se vió posteriormente reforzada por el hecho de que cada droga AINE nueva que se iba descubriendo era capaz de inhibir a la ciclo-oxigenasa (CO).

Este hecho se consideró de tal importancia que la potencia de un determinado AINE, como antiinflamatorio se consideraba que corría paralelo a su capacidad de inhibir a esta enzima (2).

Posteriormente otros hechos demostraron que las prostaglandinas (PG) eran verdaderamente pro-inflamatorias al producir vasodilatación local, incrementar la permeabilidad vascular, disminuir la agregabilidad plaquetaria, estimular la reabsorción ósea, mediar la fiebre y las mialgias en respuesta a la interleukina 1, actuar sinérgicamente con la bradikina para producir dolor e inhibir la acción de las células T supresoras (2,3) (Ver Cuadro 1: Efectos pro-inflamatorios de la metabolitos de la CO). La magnitud del descubrimiento de Vane, relegó temporalmente a otro estudio tanto o más importante, como era el que las PG estables inhibían, a dosis variables, los modelos de artritis animal o inflamación local inducida por agentes irritantes (4-6). También se demostró que la PGE₂ y la PGI₂ eran capaces de inhibir la activación de los neutrófilos, plaquetas y fagocitos mononucleares, incrementando el adenosín monofosfato ciclico (AMPc) a nivel de citosol (7). (Ver Cuadro 2: efectos anti-inflamatorios de las PG).

Luego, años más tarde, comenzaron a sucederse una nueva serie de hechos que cuestionaban cada vez más la teoría propuesta por Vane, como fueron:

Cuadro 1
Derivados CO: pro-inflamatorias

Compuesto	Efecto
PGE ₁ , E ₂ , I ₂	Vaso dilatación Incremento permeabilidad vascular Hiperalgiesia Mialgias ↓ agregación plaquetaria
PGE ₁ , E ₂	Reabsorción ósea.
Tromboxano A ₂	Vasoconstricción Broncoconstricción ↑ agregación plaquetaria

Cuadro 2
PGs Efectos anti-inflamatorios

- Inhiben la producción de artritis en modelos animales.
- Inhiben la inflamación local producida por agentes irritantes.
- Inhiben la activación de los fagocitos, plaquetas y neutrófilos.
- Previenen el desarrollo de anemia, nefritis y muerte temprana en los ratones NZB.
- Inhiben la producción de LTB₄.
- Inhiben la producción de radicales superóxido.
- Suprimen la producción de IL-1, FNT* y otras citoquinas.

*FNT: factor de necrosis tumoral

1. El salicilato de sodio, considerado como un potente agente anti-inflamatorio, era incapaz de inhibir a la CO (8).

2. Los animales de experimentación sometidos a dietas deficientes de ácido araquidónico, eran capaces de tener respuestas inflamatorias (aunque en menor grado que la producida por animales con die-

ta completa) y ésta ser inhibida por los AINEs (9).
3. Los AINEs son capaces de inhibir la agregación de la esponja marina (*Microciona prolifera*), a pesar de que estas células carecen de ciclo-oxigenasa (10).

Se conoce además, que la síntesis de PG es inhibida por bajas dosis de aspirina u otros AINEs, tanto in vivo como in vitro, pero para que puedan ejercer su efecto anti-inflamatorio in vivo se requieren de altas dosis. Lo que sugiere que el efecto anti-inflamatorio de estas drogas no se debe enteramente a su acción sobre la síntesis de PGs, y que por lo tanto, otros mecanismos de acción deben ser considerados. Se conoce que los niveles plasmáticos que se alcanzan con una dosis analgésica de aspirina son suficientes para inhibir la biosíntesis de PG in vivo, a nivel de los riñones, plaquetas, endotelio vascular y mucosa gástrica, lo que permite explicar su efecto tóxico sobre estos tejidos, no así sobre otros órganos como el hígado, el sistema nervioso central, y el mismo riñón produciendo nefritis intersticial; es por ello que es obvio que existen otros mecanismos de acción para estas drogas (11) y que varían según la dosis y el órgano.

Estos hechos tan confusos y a veces tan contradictorios, llevaron a algunos autores a buscar y postular otros mecanismos de acción para estas drogas. Hoy es bien conocido que los AINEs ejercen otros efectos biológicos independientemente de su efecto inhibitorio de la síntesis de PG (Cuadro 3.)

Tales efectos incluyen desaloplamiento de la

Cuadro 3

Acciones inhibidoras en membranas

- Sobre la NADPH oxidasa (neutrófilo) y fosfolipasa C del macrófago.
- Peroxidasa ácida 12-Hydroxyperoxyeicosatetraenoico (plaquetaria) vía LO*
- Captación e incorporación por el macrófago del eicosanoide precursor del Ac. araquidónico
- Transporte aniónico transmembrana (eritrocitos, túbulos renales).
- Fosforilización oxidativa mitocondrial

*LO: lipoxigenasa

fosforilización oxidativa por su acción sobre la membrana mitocondrial (12), inhibición de la generación del anión superóxido por los neutrófilos libres de su sistema NADPH oxidasa (13), inhibición de la activación de la fosfolipasa C de los macrófagos (14) y de la peroxidasa ácida 12-hidroxiperoxi-eicosatetraenoico de la vía de la lipoxigenasa pla-

quetaria (15). Además inhiben la captación del eicosanoide precursor del ácido araquidónico y su inserción en la membrana de los macrófagos (16), e igualmente son capaces de inhibir el transporte aniónico a través de las membranas de diferentes células (eritrocitos, plexos coroides, epitelio tubular) (7).

Todos estos efectos tienen en común que ocurren a nivel de una variedad de membranas biológicas, por lo que es probable que los AINEs ejerzan su mecanismo de acción gracias a sus propiedades físico-químicas y puedan desacoplar las señales proteína-proteína dentro de estas membranas. Es bien conocido que los AINEs son moléculas planas de carga aniónica con fácil participación en medios ricos en lípidos, como las bicapas lipídicas de las membranas celulares, viéndose incrementada su afinidad por las grasas por el pH ácido existente en los sitios inflamados (7).

La acción que ejercen los AINEs sobre el metabolismo del cartílago, inhibiendo la síntesis de proteoglicanos, parecen depender poco de su acción sobre el metabolismo de las PGs (17,18).

Ultimamente se han acumulado evidencias que demuestran que los AINEs producen su acción anti-inflamatoria debido a su capacidad de inhibir la activación de las células fagocíticas, donde no parece mediar su capacidad de inhibir la CO (19). Este efecto inhibitorio sobre los neutrófilos no está restringido a los AINEs y es compartido con una variedad de agentes anti-inflamatorios como la colchicina, metotrexate y la D- penicilamina (11). Es sin embargo importante considerar que todos estos agentes tengan más de un mecanismo de acción posiblemente dosis relacionado.

Originalmente se pensó que los AINEs eran capaces de producir estos efectos debido a que privaban a las células de adenosín trifosfato (ATP), al desacoplar los mecanismos de fosforilización oxidativa, sin embargo para que esto suceda se necesitan de alta dosis.

Activación celular

Para tratar de explicar cuál es el mecanismo de acción de estas drogas se hace imprescindible comprender la secuencia de eventos por medio de los cuales el neutrófilo se transforma en una célula secretoria, capaz de producir lesión tisular (célula activada). Es importante aclarar que este patrón de comportamiento no es exclusivo de las células inflamatorias (macrófagos, linfocitos, etc), sino de todas

las células eucarióticas capaces de traducir señales del medio ambiente (glándulas salivales, páncreas, tiroides, neuronas, etc), con una respuesta variable según el caso.

La fagocitosis está dirigida a eliminar del cuerpo cualquier material que le resulte extraño. Las señales aportadas por las opsoninas facilitan este reconocimiento. Las opsoninas mejor conocidas son el componente C3b del complemento y la fracción Fc de las inmunoglobulinas (siendo las más efectivas las IgG 1 y 3) (20). Tanto las bacterias opsonizadas o los complejos inmunes son capaces de actuar sobre receptores ubicados a nivel de la cara externa del plasmalema y producir una respuesta frente a tal estímulo, en el caso de los neutrófilos, liberando sus enzimas.

En el laboratorio, diversos tipos de ligando son capaces de disparar esta secuencia de eventos, como el quimiotractante péptido bacteriano FMLP (formil-metionileucil-fenilalanina), C5a, lectinas (como la concavalina A), mediadores lipídicos (como el leucotrieno B4 y el factor activador de las plaquetas).

La activación del neutrófilo en respuesta a la unión de cualquiera de estos ligandos al receptor es regulado por unas proteínas heterotriméricas, llamadas proteínas G o proteínas de la unión de la guanosina trifosfato (GTP) (7,21) que se encuentran ubicadas en el plasmalema. La unión del ligando al receptor específico en la superficie celular lleva al desplazamiento de la guanosina difosfato (GDP) por la GTP a nivel de la proteína G en la hoja interna de la capa bilipídica y esto produce inmediatamente la activación de la fosfolipasa C (22). Es importante comentar aquí, que por lo menos dos de estas proteínas G han sido bien estudiadas, la Gs activadora de la adenilciclase, lo que permite el uso subsecuente del AMPc como segundo mensajero; y la Gi que ejerce una acción inhibitoria sobre esta enzima. La toxina pertussi es capaz de abolir la inhibición hormonal de la adenilciclase y en algunos casos hasta de potenciar su acción (23).

Una vez producida la activación de la fosfolipasa C, se va a producir en el plasmalema la hidrólisis del fostatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP2). Como resultado de esta hidrólisis se desencadena la producción de dos "señales gemelas" de segundos mensajeros, el trifosfato de inositol (IP3) y el diacilglicerol (DAG). El IP3 es hidrosoluble y viaja al citoplasma, donde se une a receptores del retículo endoplásmico o a los calciosomas, causando la liberación de calcio y aumentando su concentración intracelular hasta

diez veces más sus valores basales. El DAG permanece asociado a la membrana plasmática y activa a la proteino quinasa C (PKC), la cual cataliza la fosforilización de las proteínas que regulan la activación celular.

Después de activada la fosfolipasa C, el ácido araquidónico (AcA) que puede derivarse del DAG o del IP3, por medio de la fosfolipasa A2, es liberado al citoplasma, donde sirve de sustrato para la CO, o puede también actuar como un segundo mensajero, aumentando la liberación de calcio y por otro lado contribuyendo con la activación de la PKC. Además recientemente se ha visto que el AcA es capaz de activar a la proteína G, tanto dentro del plasmalema como a nivel del citosol del neutrófilo y por esta última acción activaría el sistema NADPH oxidasa (21), induciendo la generación de aniones superóxido (24) (Ver Figura 1).

En resumen, el acoplamiento del ligando al receptor promueve la generación de dos señales intracelulares que tienen como finalidad incrementar el calcio citosólico y activar la PKC.

El efecto de señales gemelas puede ser imitado en ausencia de la interacción ligando receptor, por una serie de sustancias que actúan sobre sitios metabólicos determinados de la célula. Entre estos productos tenemos algunos procedentes de hongos, como los ionóforos de cationes divalentes A23138 y la ionomicina, los cuales promueven la apertura de los canales de calcio a través del plasmalema, permitiendo el movimiento bidireccional de este ión y elevando así su concentración a nivel del citosol (3,7). De modo complementario, una sustancia que promueve el crecimiento tumoral derivada de la planta denominada crotón, el acetato forbol miristato (PMA) que es un éster del forbol, es también capaz de obviar este mecanismo fisiológico activando directamente a la PKC. Las señales normales de activación además de ser gemelas, son sinérgicas en su acción, sin embargo, las señales producidas utilizando estas sustancias no logran la liberación de los gránulos azurófilos contenidos en los neutrófilos y de ahí que se le conozca con el nombre de secretagogos incompletos (7).

Es importante comentar que el AMPc aumenta en forma simultánea a la hiperpolarización de la membrana celular, precediendo a la generación del anión superóxido y la liberación de las enzimas lisosómicas: debido a ello se pensó originalmente que este nucleótido podría actuar como segundo mensajero en la secuencia de eventos de la activación

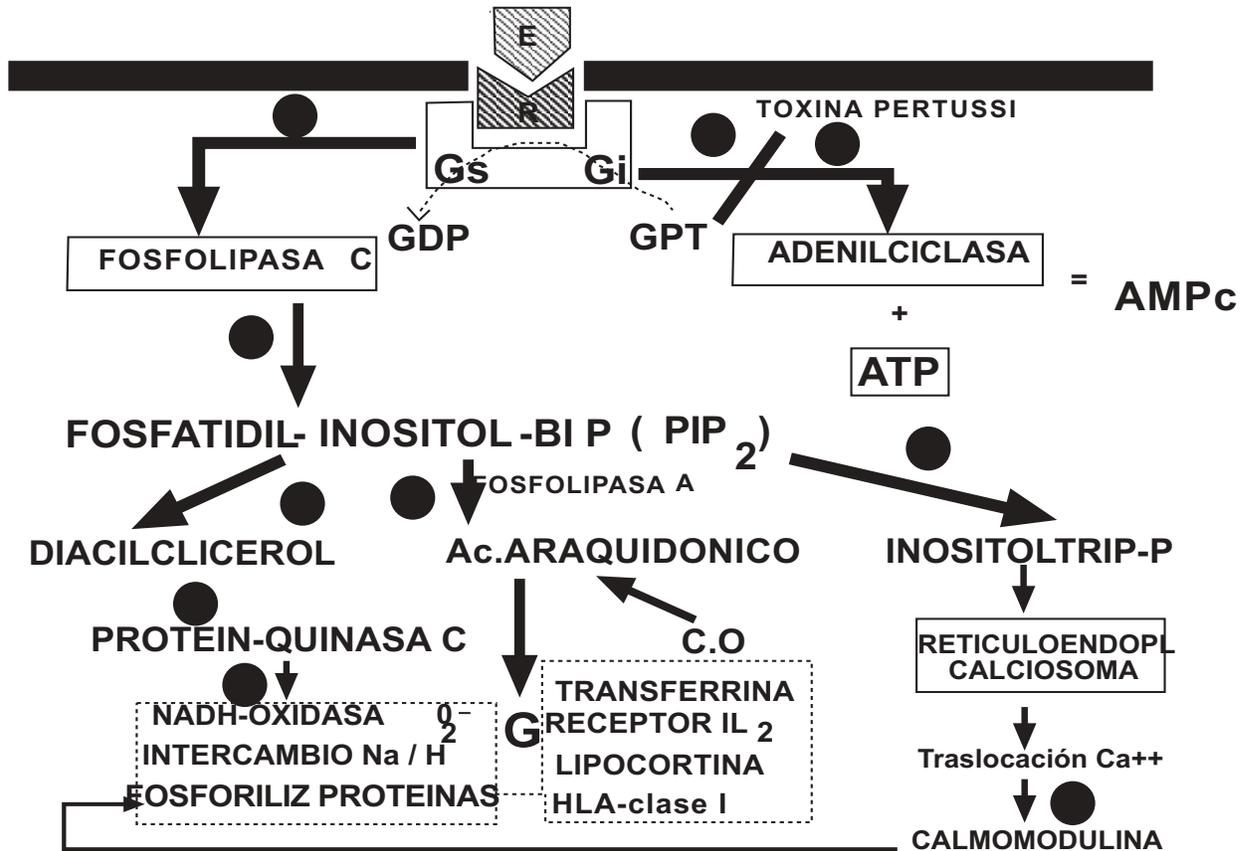


Figura 1: AINEs, detalles de la activación celular

celular, sin embargo, esto se descartó al observarse que el zymosan, era capaz de producir secreción independientemente de las concentraciones del AMPc y que los aumentos del AMPc no se traducían en incrementos de la secreción (15).

Se conoce que el AMPc permanece elevado hasta dos minutos después de la estimulación y es responsable de la glicogenólisis celular. Como ya comentamos las proteínas G juegan un importante papel en sus mecanismos de regulación (22).

Mecanismo de acción de los AINEs.

Como acabamos de ver, el proceso de activación celular está modulado por interacciones de proteínas a nivel de la capa bilipídica. Por ello se piensa que los AINEs a dosis altas (anti-inflamatorias) desacoplan estas interacciones a nivel del plasmalema, especialmente aquellas reguladas por las proteínas G (7).

Se ha visto que los AINEs bloquean la unión del ligando al receptor, interfiriendo con el FMLP, C5a, factor activador de las plaquetas, LTB₄, así como el

estímulo producido por el PMA (8).

Los AINEs son ácidos que comparten una estructura fenólica y además son moléculas con un alto coeficiente de partición en los medios lipídicos, tal como existe en el plasmalema. Debido a esta propiedad estos medicamentos serían capaces de modificar la viscosidad de las membranas, impidiendo la unión del ligando al receptor e interfiriendo con la traducción de las señales. Esta capacidad parece variar entre los distintos AINEs, así, los salicilados la disminuyen y el piroxicam y la indometacina la incrementan (7).

Como ya se comentó, el paso de señales a través de la membrana celular es regulado por uno de los miembros de las proteínas G.

Se cree que el AINE bloquea la unión del GTP a la proteína G y así se interrumpe la señal quimio-táctica y se inhibe la activación celular (11). Este sería el mismo sitio donde la toxina pertussis actúa ADP ribosilando a la subunidad alfa de la proteína G, e interfiriendo también con el proceso de activación (Ver Figura 2).

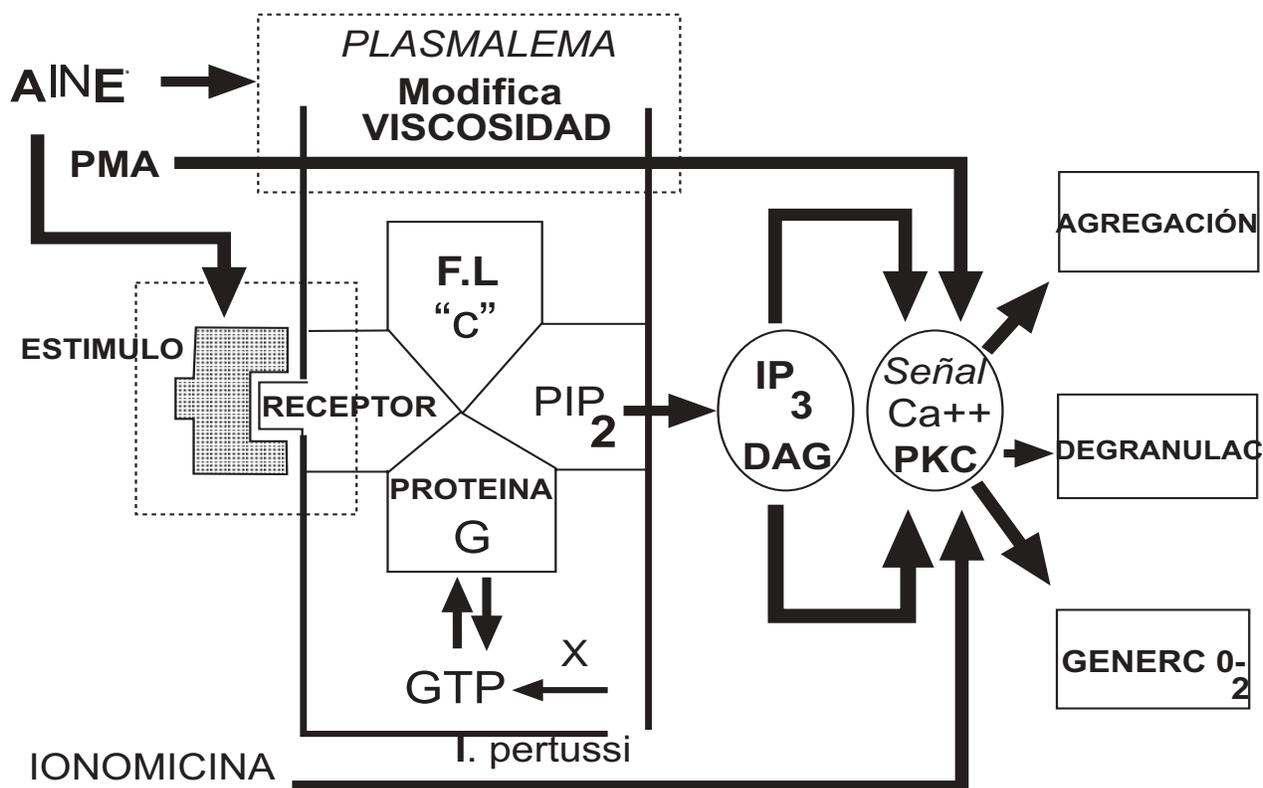


Figura 2: Mecanismo de acción AINEs

Este parece ser el mecanismo de acción más importante de estas drogas, siendo la inhibición de la CO, un eslabón más de una larga cadena de eventos.

Algunos AINEs parecen inhibir la producción de aniones superóxido por parte de las células, sin embargo, esta propiedad no es compartida por todos ellos y sólo ha sido demostrada hasta el presente con la indometacina y con el piroxicam (25).

Los neutrófilos activados tienen la capacidad de adherirse entre sí o a los endotelios vasculares, para ello estas células incrementan su área de superficie, a través de la inclusión de nueva membrana derivada internamente del plasmalema. Esta adherencia depende de las llamadas moléculas de adhesión o integrinas: CD11b y CD11c, además de un receptor C3b (CD35). Esta propiedad es inhibida por algunos AINEs, entre ellos la indometacina y el piroxicam (26).

Para terminar y hacer aún más interesante el efecto de las prostaglandinas estables, como anti-inflamatorios vamos a resumir una serie de acciones similares que las mismas comparten con los AINEs. Ver Cuadro 4.

Cuadro 4

Efectos similares con la PGE₂

- Ambos elevan los niveles de AMPc, lo que antagoniza la activación celular. (Los AINEs lo incrementan después de la exposición al FMLP).
- Bloquean la elevación del calcio a nivel del citosol inducido por FMLP.
- Disminuyen la producción de aniones superóxido

CONCLUSIONES

La teoría de Vane (1) brinda una explicación satisfactoria a muchas de las acciones farmacológicas y tóxicas producidas por estos agentes, pero no así para sus propiedades anti-inflamatorias.

La capacidad de los AINEs de inhibir las señales de activación celular de los neutrófilos parece ser el mecanismo por medio del cual estas drogas modulan la respuesta inflamatoria. Se desconoce la importancia de esta propiedad para explicar las reacciones

de toxicidad no mediadas por la acción inhibitoria de la síntesis de las prostaglandinas.

BIBLIOGRAFIA

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature (New Biol)* 1971;231:232-255.
2. Goodwin JS. Are prostaglandins proinflammatory, antiinflammatory, both or neither?. *J Rheumatol* 1991;18 (suppl 28):26-29.
3. Weissmann G. Pathogenesis of inflammation. Effects of pharmacological manipulation of arachidonic acid metabolism of the cytological response to inflammatory stimuli. *Drugs* 1987;33 (suppl 1):28-37.
4. Zurier RB, Quagliata F. Effects of prostaglandin E1 on adjuvant arthritis. *Nature* 1971;234:304-305.
5. Zurier RB, Ballas M. Prostaglandin E1 (PGE1) suppression of adjuvant arthritis: histology. *Arthritis Rheum* 1973;16:251-258.
6. Zurier RB, Sayadoff DM, Torrey SB et al. Prostaglandin E1 treatment of NZB mice. *Arthritis Rheum* 1977;20:723-728.
7. Abramson SB, Weissman G. Mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989;32:1-9.
8. Abramson SB, Korachack H, Ludewins R et al. Modes of action of aspirin-like drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;82:7227-7231.
9. Smith MJH. Aspirin and prostaglandins: some recent developments. *Agent Actions* 1978;8:427-9.
10. Dunham PB, Vosshall LB, Bayer CA et al. From Beaumont to poison ivy: marine sponge cell aggregation and the secretory basis of inflammation. *Fed Procc* 1985;44:2914-2924.
11. Abramson SB. Therapy with and mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Current Opinion Rheum* 1971;3:336-340.
12. Miyahara JT, Karler R. Effects of salicylate on oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments. *Biochem J* 1985;97:194-19.
13. Biemond P, Swaak AG, Penders JA et al. Superoxide production by polymorphonuclear leucocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: in vivo inhibition by the antirheumatic drug piroxicam due to interference with activation of NADPH-oxidase. *Ann Rheum Dis* 1986;45:249-255.
14. Bomalaski JS, Hirata F, Clark M. Aspirin inhibits phospholipase C. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;139:115-121.
15. Siegel M, Mc Connell R, Cuatrecasas P. Aspirin-like drugs interference with arachidonate metabolism by inhibition of the 12 hydroxyperoxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid peroxidase activity of lipoxygenase pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:3774-3778.
16. Bomaleski JS, Alvarez J, Touchstone J et al. Alteration of uptake and distribution of eicosanoid precursor fatty acids by aspirin. *Biochem Pharmacol* 1987;36:3249-3253.
17. Arumugham R, Bose SM. Effects of indomethacin and naproxen on the metabolism of glycosaminoglycans. *Scand J Rheumatol* 1982;11:225-229.
18. Millán A. Osteoartritis: cuadro clínico y tratamiento. En Hernández LA (Ed): *Texto Básico de Reumatología Clínica*. Barcelona 1988;233-246, Salvat Editores SA.
19. Abramson SB, Cherksey B, Goode E et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs exert differential effects on neutrophil function and plasma membrane viscosity. *Inflammation* 1990;14:11-30.
20. Weissman G, Smolen JE, Korchak HM. Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Eng J Med* 1980;303:27-34.
21. Abramsom S. Growing regard for arachidonic acid: a "second messenger" ?. Conferencia Magistral Río Janeiro, 1990.
22. Isakov N, Scholz W, Altman A. Signals trasduction and intracellular events in T lymphocyte activation. *Inmunology Today* 1986;7:271-276.
23. Gilman AG. Protein G: Transducers of receptor generated signals. *Ann Rev Biochem* 1987;56:615-649.
24. Hurst NP. Molecular basis of activation and regulation of the phagocyte respiration burst. *Ann Rheum Dis* 1987;46:265-272.
25. Minta JO, Williams MD. Some nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibit the generation of superoxide anions by activated polymorphs by blocking ligand-receptor interaction. *J Rheumatol* 1985;12:751-757.
26. Crowell RF, Van Epps DF. Nonsteroidal antiinflammatory agents inhibit upregulation of CD11b, CD11c and CD35 in neutrophils stimulated by formyl-methionine-leucine-phenylalanine. *Inflammation* 1990;14:163-1971.