

## Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 29  
Volume

Número 1  
Number




Enero-Marzo 2006  
January-March

*Artículo:*




**AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central**

Derechos reservados, Copyright © 2006:  
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

**Otras secciones de este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

## AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central

Dra. Arizbe Rivera-Ordóñez\*

\* Anestesióloga – Algóloga. Médico adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital General Rubén Leñero

Solicitud de sobretiros:

Dra. Arizbe Rivera Ordóñez

E-mail: aririvera26@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 28-02-05

Aceptado para publicación: 23-09-05

### RESUMEN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. Los AINES tienen múltiples efectos centrales y periféricos, una gran cantidad de los cuales están mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG). El efecto analgésico se basa en el bloqueo de la producción periférica y central de prostaglandinas; a nivel central impiden la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares, permitiendo la modulación (inhibición) central del dolor. Las investigaciones realizadas en el sistema nervioso central (SNC) sobre la actividad de células inflamatorias, liberación de enzimas y radicales libres derivados de oxígeno y otros mecanismos, revelan que los efectos de los AINES pueden ser independientes de la síntesis de PG. Teniendo en cuenta estos hechos y al observar que los inhibidores de la ciclooxigenasa pueden ser útiles y reducir marcadamente el componente algésico e inflamatorio, por tanto son fármacos completamente necesarios para controlar el dolor agudo y crónico, impidiendo o disminuyendo la partida de impulsos nociceptivos administrados antes y posteriormente a la injuria de tejidos.

**Palabras clave:** AINES, prostaglandinas, ciclooxigenasas, sistema nervioso central y periférico.

### SUMMARY

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) form a wide group of drugs, with shared therapeutic actions and side effects. NSAIDs have various central and peripheral effects, most of which are mediated through the inhibition of prostaglandin (PG) synthesis. Their analgesic effect is based on the blockade of the peripheral and central production of prostaglandins; at the central level, the sensitization of spinal and supraspinal neurons is prevented, allowing for the modulation (inhibition) of pain. Previous research on the central nervous system (CNS) and the activity of inflammatory cells, enzyme liberation, and free radicals derived from oxygen and other mechanisms, reveal that the effects of NSAIDs may be independent from prostaglandin synthesis. Considering all the aforementioned, plus the fact that cyclooxygenase inhibitors can be useful to considerably reduce pain and inflammation, these drugs are essential for the control of acute and chronic pain, and for preventing or reducing nociceptive impulses, by giving them both before and after soft tissue injury.*

**Key words:** Central nervous system, cyclooxygenases, NSAIDs, peripheral nervous system, prostaglandins.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. No producen depresión respiratoria y no inducen tolerancia ni dependencia física. Su eficacia analgésica es limitada (efecto techo) y no dosis dependiente (el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de efectos secundarios). Son efectivos para el tratamiento del dolor leve-moderado, y en algunos casos pueden controlar el dolor intenso de componente inflamatorio, postquirúrgico y cólico<sup>(1)</sup>.

Los AINES tienen múltiples efectos centrales y periféricos, una gran cantidad de los cuales están mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG). Las investigaciones realizadas en el sistema nervioso central (SNC) sobre la actividad de células inflamatorias, liberación de enzimas y radicales libres derivados de oxígeno y otros mecanismos, revelan que los efectos de los AINES pueden ser independientes de la síntesis de PG<sup>(2)</sup>.

La síntesis de PG se inicia cuando la fosfolipasa A2 libera ácido araquidónico de la membrana celular. Esto ocurre cuando hay estímulos físicos, químicos, hipóxicos, hormonales, etc. El ácido araquidónico sigue diversas rutas metabólicas formando varios compuestos activos llamados eicosanoides.

Se denomina eicosanoides principalmente a sustancias como las prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos, que son sintetizados a partir de ácidos esen-

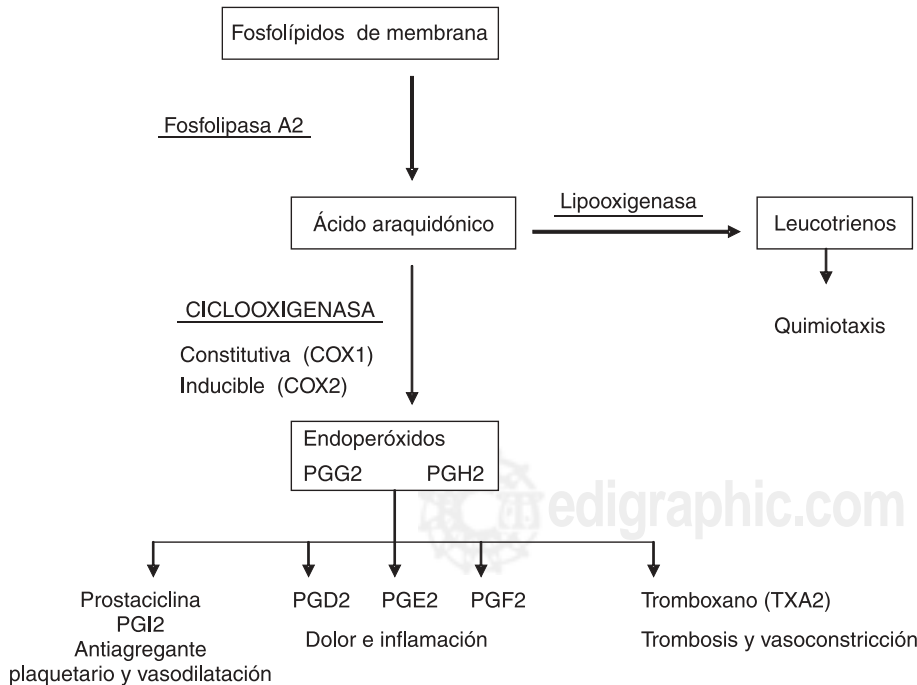
ciales poliinsaturados de 20 átomos de carbono que poseen 3, 4 ó 5 dobles enlaces, entre los que tenemos el dihomogammalinoleico, ácido araquidónico y ácido eicosapentanoico.

Las funciones de los eicosanoides en el organismo son el resultado de su interacción con receptores específicos, localizados en las membranas celulares y relacionados con la proteína G, favoreciendo el sistema adenilciclase con incremento del AMP cíclico y calcio intracelular, ambos elementos prevalentes en una neurona para la facilitación del impulso doloroso<sup>(3)</sup>.

La vía de la COX produce los prostanoides que incluye las PG y tromboxanos. La COX por sí misma se cataliza en dos reacciones. Primero, actúa como ciclooxigenasa al combinar el ácido araquidónico con 2 átomos de oxígeno para producir PGG2. Posteriormente, actúa como una peroxidasa al reducir la PGG2 a PGH2, haciendo que las diferentes PG tengan funciones específicas<sup>(4)</sup> (Figura 1).

La ciclooxigenasa está constituida por dos isoformas: la ciclooxigenasa 1 (COX1) y ciclooxigenasa 2 (COX2), con peso molecular cercano a 70 Kdalton. La COX1 es una enzima constitutiva involucrada en funciones fisiológicas como el mantenimiento de la protección gástrica, flujo renal y otros como la agregación plaquetaria, migración de neutrófilos y en el endotelio vascular.

Por el contrario la COX 2, es una isoenzima inducida por los mediadores de la inflamación en condiciones patológicas.



**Figura 1.** Síntesis y función de eicosanoides.

## INFLAMACIÓN Y AINES

La inflamación es la respuesta normal del tejido ante una lesión. Incluye diversas fases tales como lesión inicial, una fase vascular con vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar que consecuentemente desarrolla edema y una fase celular caracterizada por migración de polimorfonucleares, neutrófilos y eosinófilos, posteriormente macrófagos y monocitos. Luego viene una fase de cicatrización con actividad de fibroblastos y depósito de colágeno y mucopolisacáridos, causando la reparación del tejido lesionado.

En un evento de inflamación existe una gran complejidad de elementos mediadores de la misma y que se involucran en el proceso fisiopatológico del dolor.

Mediadores de la inflamación:

- a) Radicales de oxígeno y metabolitos citotóxicos para fibroblastos y células parenquimatosas.
- b) Las citocinas tienen un gran espectro de pirógenos endógenos causando fiebre, factor de necrosis tumoral, factores que intervienen en la inflamación crónica.
- c) El sistema de complemento que desarrolla actividades proinflamatorias.
- d) Las cininas como bradicinina y precalicreína que sensibilizan terminales nerviosas produciendo dolor.
- e) Las aminas vasoactivas, histamina y serotonina, favorecen el incremento de permeabilidad vascular, producidas en plaquetas, mastocitos y basófilos.
- f) La vía de la lipooxigenasa involucra la conversión de ácido araquidónico en varios hidroperóxidos favorecedores de dolor.

Por lo tanto, la capacidad que tienen los AINES a nivel periférico para bloquear o inhibir todos o algunos factores mediadores de la inflamación enfatizan su importancia en la evolución de la respuesta inflamatoria y el dolor<sup>(5)</sup>.

## ANALGESIA Y AINES

La acción analgésica de los AINES es preferentemente periférica al inhibir la síntesis de prostaglandinas e impidiendo la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios.

A nivel celular se han propuesto mecanismos más específicos como:

1. *Interferencia con la activación de neutrófilos:* El mecanismo fundamental de la inflamación es la activación de las células sanguíneas blancas, especialmente neutrófilos. Éstos, mediante el proceso de quimiotaxis, abandonan la circulación y llegan a las zonas agredidas para fagocitar y destruir. Los neutrófilos pueden abandonar la circulación merced a su capacidad de adherirse al endo-

telio de los vasos sanguíneos y este proceso es esencial para dicho proceso. Dicha capacidad de adherencia la inhiben los AINES. La consecuencia de esta interferencia es la inhibición de la quimiotaxis y de la agregación de neutrófilos.

2. *Estimulación de la vía óxido nítrico-GMPc:* Se ha demostrado que, a nivel del nociceptor, existe un equilibrio entre el simpático (AMPc) y el parasimpático (GMPc). Cuando un estímulo nocivo provoca la liberación de bradicinina, ésta estimula la liberación de PGE2 y aminas simpáticas, las cuales provocan aumento del AMPc, rompiendo el equilibrio, apareciendo dolor. Ferreira y cols. Han demostrado que la liberación de óxido nítrico determina un incremento de GMPc, con lo cual se establece el equilibrio AMPc/GMPc a nivel del nociceptor.
3. *Bloqueo de las citocinas:* Se ha postulado que las citocinas tendrían un papel significativo en la inflamación, por lo tanto los AINES inhiben indirectamente la liberación de las mismas a través de su acción sobre el factor de necrosis tumoral alfa<sup>(6,18,19)</sup>.

## EXPRESIÓN DE CICLOOXIGENASAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Al parecer, COX1 y COX2 tienen una expresión basal en el sistema nervioso central. En los ganglios raquídeos la COX1 y COX2 se expresan en los pequeños cuerpos de neuronas aferentes primarias encargadas de llevar mensajes dolorosos de la periferia hasta el asta dorsal de la médula espinal (ME). Así mismo existe expresión de las COX en las neuronas intrínsecas de la ME, principalmente en el asta dorsal<sup>(7)</sup>.

## RECEPTORES DE PROSTAGLANDINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Para que las prostaglandinas ejerzan sus efectos en las células, es necesario que se unan a moléculas especializadas que se encuentran en la superficie de las membranas. Estas moléculas son análogas a muchos receptores asociados a proteínas G y su activación por las prostaglandinas da lugar a modificaciones de los niveles intracelulares de calcio, AMP cíclico y fosfato de inositol.

Los receptores se encuentran en las neuronas aferentes primarias y sus terminales axonales en la médula, así como neuronas medulares ubicadas donde los axones hacen sinapsis<sup>(7)</sup>.

## ACCIÓN DE LOS AINES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los AINES tienen un mecanismo de acción común: inhibiendo a la ciclooxigenasa. El efecto analgésico se basa en

el bloqueo de la producción periférica y central de prostaglandinas; a nivel central impiden la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares, permitiendo la modulación (inhibición) central del dolor<sup>(8)</sup>.

Así mismo, en el SNC existe actividad neuronal inducida por liberación de potasio, aminoácidos, quininas como interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), y radicales libres<sup>(9,10)</sup>.

Estudios previos sugieren varias teorías por las cuales los AINES (paracetamol y metamizol, ketoprofeno y diclofenaco) producen analgesia por vía central.

Una teoría sugiere que el proceso inflamatorio y el dolor están mediados por segundos mensajeros dentro de las neuronas como el AMPc y GMPC<sup>(11)</sup>.

Otra teoría es que los AINES tienen un carbono asimétrico en su fórmula, que se dispone en el espacio en 2 formas isoméricas: dextrógira y levógira.

La forma levógira tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas a nivel central, mientras que la dextrógira tiene poco efecto sobre las prostaglandinas periféricas. Esto sugiere por lo tanto, que la analgesia provocada por los AINES puede ser independiente de la síntesis de prostaglandinas<sup>(12)</sup>. Existen evidencias de la expresión del c-Fos directamente a nivel espinal y se demuestra así el rol de múltiples sistemas de transmisión periférico (neurona primaria) y a nivel espinal (nivel secundario) y controles descendentes durante el proceso nociceptivo. Estudios previos muestran que el ketoprofeno disminuye poderosamente la expresión de c-Fos haciendo notorio su efecto analgésico y que esta misma disminución de c-Fos se correlaciona con la acción antiinflamatoria<sup>(13)</sup>.

Otra área de importante investigación es la relación de COX y óxido nítrico (NO). Tanto la COX como la sintetasa de óxido nítrico (NOS), tienen isomorfos constitutivos e inductibles (Figura 2). Parece ser que el óxido nítrico activa la COX-2 y aumenta la producción de PGE2. De hecho, el NO es un importante modulador de la actividad COX, y tiene un cometido importante en la regulación del proceso inflamatorio. Una gran cantidad de compuestos que afectan a la COX-2, a la NOS inducible o a ambas están en estudio

como agentes antiinflamatorios potenciales, un claro ejemplo es el diclofenaco<sup>(14)</sup>.

Probablemente, los efectos analgésicos totales de los AINES van más allá de sus efectos sobre la inflamación para influir en una amplia gama de acciones centrales y periféricas. Con respecto a las acciones centrales de los AINES no se ha dilucidado la función precisa de las prostaglandinas en el funcionamiento central normal y el patológico; sin embargo se han encontrado receptores de PG, PGD2 y PGE2 en numerosas áreas del cerebro en especial en células piramidales del hipocampo, en el cuerpo estriado y en el hipotálamo<sup>(15)</sup>.

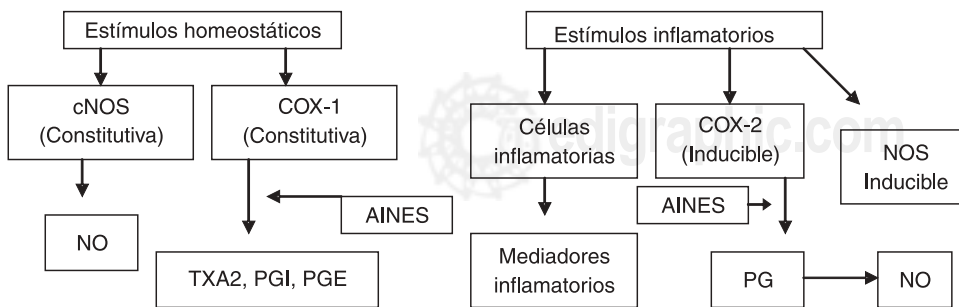
Cada vez existen más pruebas de que la COX-2 está estrechamente relacionada con las respuestas automoduladoras del encéfalo a los impulsos aferentes y que, por lo tanto, los AINES influyen en esta respuesta.

Al parecer la COX-2 también participa como un gen temprano de respuesta inmediata en el desarrollo de ciertos cambios a largo plazo de la respuesta neuronal que resultan de impulsos aferentes nocivos breves. Los valores iniciales de la expresión de COX-2 dependen de la activación de receptores glutámicos tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) dando como resultado una despolarización parcial con activación neuronal y mediando la plasticidad neuronal a largo plazo<sup>(16)</sup>.

El hecho comprobado clínicamente de que los AINES no produzcan sueño, ni alteren el humor, ni provoquen alteraciones de la conciencia hace postular que su sitio de acción en el sistema nervioso central, se efectúe más directamente en el hipotálamo.

X. He y cols comparten los postulados de Higgs y Moncada acerca de la selectividad de inhibición de la ciclooxigenasa y aceptan para el metamizol un mecanismo de acción a nivel central que no sólo incluiría la médula espinal, sino también otros sitios del neuroeje, tales como la sustancia gris periacueductal. Esto explicaría que la eficaz acción analgésica del fármaco no se acompañe de un efecto antiinflamatorio de similar intensidad.

Existen estudios experimentales y clínicos que fundamentan un mecanismo de acción central del ácido acetilsa-



**Figura 2.** Modelo para las interacciones entre las vías del óxido nítrico (NO) y la ciclooxigenasa (COX). Tomado de Bonica. *Terapéutica del dolor*. Modificado por Arizbe Rivera Ordóñez.

licífico (AAS). Esta acción analgésica en el SNC se ejercería a través de 2 mecanismos:

1. Se sugiere que los estímulos nocivos provocan la liberación de PG dentro del SNC, donde facilitan el procesamiento de los mensajes del dolor. Se sostiene entonces que la inhibición de formación de PG en el SNC es su efecto analgésico.
2. Por otro lado, son varios los estudios que sugieren que el AAS ejerce su efecto analgésico, tanto a nivel medular como en el supramedular; en el primer caso el mecanismo sería una interferencia con los receptores de la sustancia P o una inhibición de las neuronas estimuladas por aquella. En el segundo caso activaría vías supraespinales inhibitorias de nocicepción. Algunos estudios sugieren que el AAS podría activar sistemas monoaminérgicos de control<sup>(17)</sup>.

Teniendo en cuenta estos hechos y al observar que los inhibidores de la ciclooxigenasa pueden ser útiles y reducir marcadamente el componente algésico e inflamatorio, por tanto son fármacos completamente necesarios para controlar el dolor agudo y crónico, impidiendo o disminuyendo la partida de impulsos nociceptivos administrados antes y posteriormente a la injuria de tejidos.

## REFERENCIAS

1. Valdivieso SA. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño: farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos no opioides. *Anales Españoles Pediátricos* 1998;48:183-194.
2. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drug and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994;59:9-43.
3. Goodman, Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Novena edición. McGraw-Hill Interamericana 1996;1:661-669.
4. Goetzl EJ, An S, Smith WL. Specificity of expression and effects of eicosanoid mediators in normal physiology and human diseases. *FASEB J* 1995;9:1051-58.
5. Cashman J, Mc Anulty G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management. *Drugs* 1995;49:51-70.
6. Kassian RA. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. *Dolor, clínica y tratamiento* 2002;2:5-10.
7. Venegas H, Schaible HG. 2001. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Progr Neurobiol*, (in press).
8. Bhatt-Metha. Current guidelines for the treatment of acute pain in children. *Drugs* 1996;51:760-776.
9. Launes LJ. Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs: use and the risk for Alzheimer's disease. *Drugs* 2003;63:731-739.
10. Fiebich BL, Hull M, et al. Prostaglandin E2 induces interleukin-6 synthesis in human astrocytoma cells. *J Neuro Chem* 1997;68:704-709.
11. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Experimental studies in rat. Act Anaesth Scand* 1995;103:1-44.
12. Brune K, et al. Aspirine-like drugs, may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition. *Experientia* 47:257-261.
13. Morgan L. Discussion in neuroscience: proto-oncogene expression in the nervous system. Elsevier, Amsterdam. 1991;VII(4).
14. Salvemini D, Manning PI, Zweifel BS, et al. Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin production contributes to the anti-inflammatory properties of nitric oxide synthase inhibitors. *J Clin Invest* 1995;96:301-308.
15. Acunna MM. Mecanismo de acción de los analgésicos antiinflamatorios no opioides. (ANOP). Capítulo Uruguayo de la IAPS. 2002:1-7.
16. Kaufmann WE, Andreasson KI, Isakson PC, et al. Cyclooxygenases and the central nervous system. *Prostaglandins* 1997;54:601-624.
17. Bannwarth B, Demotesmainard F, Schaverbeke T. Where are peripheral analgesics acting? *Annals Rheumatic Disease* 1993;52:1-4.
18. Ferreira SH. Prostaglandins: Peripheral and Central Analgesia. *Advances in pain research and therapy*. 1983;5:627-634.
19. Ferreras SH. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs* 1993;46:1-9.

