



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Odontología

Mediadores químicos de la inflamación:
Metabolitos del ácido araquidónico

T E S I S

Que para obtener el Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta:

Valentina García Lee

DIRECTORA: MTRA. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE
ASESOR: M.C. FELIPE DE JESÚS GARCÍA LEON

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Alba Hortensia Herrera Speziale', written over the name of the director.

México, D.F.

2005

m. 342865

A mi familia, que es sagrada

Papá, gracias por tu apoyo incondicional

Mamá, por tu paciencia

Tere, por tu noble y distinguida ayuda

Ale, por tu serenidad

Rafa, por ser mi mejor amigo, mi compañero y confidente,
eres un ángel

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

NOMBRE: Valentina García
Lee

FECHA: 13 de Abril del 2005

FIRMA: [Firma manuscrita]

A Juan Est

A mis maestros,
que me enseñaron el arte de aprender

A mis amigos

Churve, Monik, Ma Fer, Emilio, Frida, Roberto, Eréndira, Rodolfo, Dani,
Edgar, Silvia, Memo, Dapinae, Ozzy, Ivette, Trini y todos los demás
Cada uno de ustedes tiene un lugar especial en mi corazón

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| CAPÍTULO 1: Generalidades del proceso inflamatorio agudo | 6 |
| 1.1. Evolución de la inflamación aguda | 9 |
| CAPÍTULO 2: Mediadores químicos de la inflamación | 10 |
| CAPÍTULO 3: Ácido araquidónico | 13 |
| 3.1. Composición química | 13 |
| 3.2. Fuente de obtención | 14 |
| 3.3. Ubicación | 14 |
| 3.4. Factores dietéticos | 14 |
| CAPÍTULO 4: Metabolismo del ácido araquidónico | 16 |
| 4.1. Vía de la ciclooxigenasa | 18 |
| 4.1. 1. Prostanoides: Prostaglandinas y Tromboxanos | 23 |
| 4.2. Vía de la lipooxigenasa | 25 |
| 4.2.1 Leucotrienos | 29 |
| 4.2.2 Lipoxinas | 31 |
| 4.3. Vía del citocromo P450 | 32 |
| 4.4. Catabolismo | 32 |

| | |
|---|----|
| CAPÍTULO 5: Procesos fisiológicos en los que intervienen los metabolitos del ácido araquidónico | 34 |
| 5.1. Hemostasia | 34 |
| 5.2. Músculo liso | 36 |
| 5.2.1 Músculo de bronquios y tráquea | 36 |
| 5.2.2 Útero | 36 |
| 5.2.3 Músculo liso de tubo digestivo | 37 |
| 5.3. Secreciones gástricas e intestinales | 37 |
| 5.4. Efectos en el riñón y formación de orina | 38 |
| 5.5. Fiebre | 38 |
| 5.6. Nervios aferentes y dolor | 39 |
| 5.7. Semen | 39 |
| 5.8. Hipersensibilidad tipo I | 39 |
| 5.9. Asma | 41 |

| | |
|--|----|
| CAPÍTULO 6: Mecanismo de acción de las sustancias que intervienen en la síntesis de los metabolitos del ácido araquidónico | 44 |
| 6.1. Inhibidores de la ciclooxigenasa | 45 |
| 6.2 Inhibidores y antagonistas de los leucotrienos | 48 |
| 6.3 Dieta | 48 |

| | |
|--------------|----|
| CONCLUSIONES | 50 |
|--------------|----|

| | |
|----------|----|
| GLOSARIO | 51 |
|----------|----|

| | |
|--------------|----|
| BIBLIOGRAFÍA | 53 |
|--------------|----|

INTRODUCCIÓN

El proceso inflamatorio se comprende de una serie de interacciones entre células y moléculas transportadas en el flujo sanguíneo en el tejido conectivo vascular de los organismos superiores. La inflamación se inicia como respuesta a situaciones nocivas como trauma o infección. Su objetivo es promover la neutralización o eliminación del agente nocivo inicial y sus consecuencias, así como la restauración del funcionamiento normal de las células. Esto se consigue mediante un balance entre la destrucción programada de elementos indeseables y la reparación asistida de elementos tisulares fundamentales. Sin embargo, el balance puede perderse con facilidad, situación en la que puede producirse daño tisular permanente. Teniendo en cuenta lo anterior, puede considerarse, que en los diferentes puntos del proceso inflamatorio existen señales que actúan para regular la reparación y la destrucción.¹⁻⁶

Muchas evidencias sugieren que los signos cardinales de la inflamación (calor, rubor, dolor y edema) son producidos por diversos mediadores entre los cuales se encuentran los mediadores lipídicos sintetizados a partir de los lípidos de la membrana celular.^{1,7}

Los lípidos son constituyentes importantes de la dieta del ser humano, no sólo por su gran valor energético, sino también por el contenido de vitaminas liposolubles (vitaminas A, C, D, K) y ácidos grasos esenciales que se encuentran en la grasa de los alimentos naturales. Considerando que los mamíferos poseen una capacidad limitada para sintetizar los ácidos grasos esenciales se explica la necesidad de la ingesta de ciertos ácidos grasos poliinsaturados provenientes de fuentes vegetales.⁷

A los ácidos grasos poliinsaturados de importancia dietética se les llaman ácidos grasos esenciales, estos son: ácido linoléico o linoleato, ácido

araquidónico o araquidonato y ácido α -linoléico o α -linoleato. Debido a su disposición molecular, se les da el nombre de eicosanoides, estos tienen una estructura de 20 átomos de carbono (de ahí les viene su nombre ya que *Eikosi-* es un prefijo griego que significa veinte) y que poseen 3, 4 ó 5 dobles enlaces.⁹

El araquidonato y algunos otros ácidos grasos C_{20} con enlaces interrumpidos por metilenos (ácidos grasos esenciales) al metabolizarse dan origen a compuestos activos fisiológica y farmacológicamente conocidos como prostanoideos, leucotrienos (LT) y lipoxinas (LX). Los prostanoideos incluyen a prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI) y tromboxanos (TX). Dado que la estructura química de estas sustancias es similar, en conjunto reciben el nombre de eicosanoides.^{3, 4, 20}

Las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos son parte de un sistema más general de control biológico basado en ácido araquidónico. Este compuesto se almacena en los fosfolípidos de la capa bilipídica de la membrana celular y puede ser liberado por activación de una enzima hidrolítica llamada fosfolipasa A_2 , que es liberada por una serie de estímulos (físicos, químicos y biológicos). El metabolismo subsecuente del araquidonato liberado depende de la disponibilidad de las enzimas activas ciclooxigenasa o lipooxigenasa en la célula estimulada. Así, puede formar los diferentes compuestos que desarrollan funciones como reguladores, mediadores o precursores de distintas funciones biológicas como la liberación de segundos mensajeros, del tensoactivo pulmonar y del factor activador de las plaquetas (PAF).^{2, 3, 7}

Los eicosanoides actúan como potentes reguladores intracelulares participando en gran medida en los procesos inflamatorios y en la respuesta inmune.¹⁻¹⁵

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1930, dos ginecólogos estadounidenses, Kursok y Lieb, observaron que las tiras de útero humano in Vitro se relajaban o contraían cuando se les exponía a semen de varón.² Años más tarde, Ulf von Euler en Suecia estudió al primer eicosanoide, descubrió que el líquido seminal humano contenía compuestos activos que al inyectarse en animales estimulaban la contracción o relajación del músculo liso e influían en la presión sanguínea. Ya que éstas sustancias se observaron en el semen, se supuso que su origen estaba en la glándula prostática, denominó a estos compuestos prostaglandinas. Paralelamente Goldblatt en Inglaterra también realizó estudios de las propiedades del líquido seminal y el plasma sanguíneo.^{2, 4, 7, 9}

Pasaron más de 20 años para demostrar que las prostaglandinas eran una familia de compuestos y no una sola sustancia. Las primeras determinaciones estructurales de las prostaglandinas se publicaron en 1957, bajo la dirección de Sune Bergström y Bengt Samuelson, ellos aislaron prostaglandinas de la próstata y determinaron que estas sustancias son ácidos grasos poliinsaturados.^{2, 4, 7, 9, 18} Pronto se identificaron las demás prostaglandinas, que resultaron ser ácidos carboxílicos insaturados de 20 carbonos con un anillo ciclopentano, por lo que constató su parentesco con los ácidos grasos esenciales.¹¹

En las primeras prostaglandinas que se aislaron se observó una solubilidad preferente en éter y en amortiguador fosfato, nombrándolas así E y F respectivamente. En 1964, Bergstrom y colaboradores, y van Drop y colaboradores, de manera independiente, lograron la biosíntesis de PGE₂ a partir del ácido araquidónico utilizando vesículas seminales de cordero.^{2, 4, 7, 9}

Las propiedades biológicas de las prostaglandinas despertaron un gran interés en la industria farmacéutica y en 1970 el descubrimiento por parte de Vane, Smith y Willis de que la aspirina inhibe una de las enzimas de la

biosíntesis de las prostaglandinas desencadenó varias líneas de investigación para el desarrollo de nuevos medicamentos. Posteriormente se descubrió que otros fármacos no esteroideos también bloqueaban la síntesis de prostaglandinas.^{2, 4,7,9}

El hecho de que las prostaglandinas constituyen sólo una parte de los productos derivados del ácido araquidónico impulsó la investigación, y durante los años 1970 se descubrieran los tromboxanos, los leucotrienos y la prostacilina (PGI_2). El TXA_2 se aisló en 1975, inicialmente de los trombocitos y de las plaquetas sanguíneas como un compuesto que estimula la agregación plaquetaria, el paso inicial para la coagulación sanguínea. El leucotrieno C se descubrió inicialmente en los leucocitos polimorfonucleares, y se le dio este nombre por su origen (leucocitos) y la estructura de tres dobles enlaces (trienos).^{2, 4}

En 1976, Helmer y sus colaboradores, lograron demostrar que la enzima ciclooxigenasa (COX) se encontraba en mayor concentración en los tejidos inflamados. Antes de esta publicación, se pensaba que la enzima COX tenía concentración prácticamente constante en sangre y tejidos, lo que hacía pensar que debía existir por lo menos otra isoforma de la enzima con iguales efectos moleculares pero de actividad variable, es decir, inducible por fenómenos como la inflamación.^{2, 9}

A finales de los 1990 se incorporaron al grupo de los eicosanoides otros compuestos llamados lipoxinas.^{1, 2}

Los primeros reportes de la isoforma COX_1 , que datan de 1986, fueron corroborados cuando el doctor Garavito y colaboradores, en 1994, lograron aislar la estructura tridimensional de la enzima y determinar sus funciones, como la generación de prostacilina, que al ser liberada en la mucosa gástrica, actúa como citoprotector.^{2,19} Posteriormente fue identificada la isoforma COX_2 , con características enzimáticas similares a COX_1 , pero cuyas diferencias estructurales le conferían la propiedad de ser inducible ante un proceso

inflamatorio.^{2, 9} Por lo que la investigación se ha centrado en encontrar sustancias específicas del proceso inflamatorio para la elaboración de medicamentos más específicos.

Una vez señalado que los eicosánoides desempeñan papeles significativos en la inflamación, resulta evidente que el conocimiento de su síntesis y metabolismo es fundamental para entender el uso de los antiinflamatorios en Odontología.

CAPÍTULO 1: Generalidades del proceso inflamatorio agudo

La inflamación aguda es la respuesta inmediata que se produce frente a un agente lesivo. La respuesta inflamatoria tiene lugar en el tejido conjuntivo vascularizado, e implica el plasma, las células circulantes, los vasos sanguíneos y los constituyentes celulares y extracelulares del tejido conjuntivo. Las células circundantes son: neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conjuntivo son: mastocitos, que se sitúan alrededor de los vasos sanguíneos; los fibroblastos, del propio tejido conjuntivo, y algunos macrófagos y linfocitos residentes. La inflamación aguda presenta tres fenómenos principales: ^{1, 2, 6, 11}

1. Modificaciones del calibre de la microvasculatura. Al poco tiempo de sufrir una lesión, los vasos sufren modificaciones en su calibre, que dan lugar al aumento en el flujo de sangre. Después de un período transitorio e inconstante (que suele durar unos segundos) de vasoconstricción arteriolar, se produce vasodilatación que afecta inicialmente a las arteriolas y posteriormente de lugar a la apertura de nuevos lechos capilares en la zona de la lesión. Esto causa el aumento del flujo sanguíneo y a su vez, es la razón del enrojecimiento y el aumento de la temperatura en la zona lesionada. A continuación se produce una enlentecimiento o retraso de la circulación. ^{1, 5}

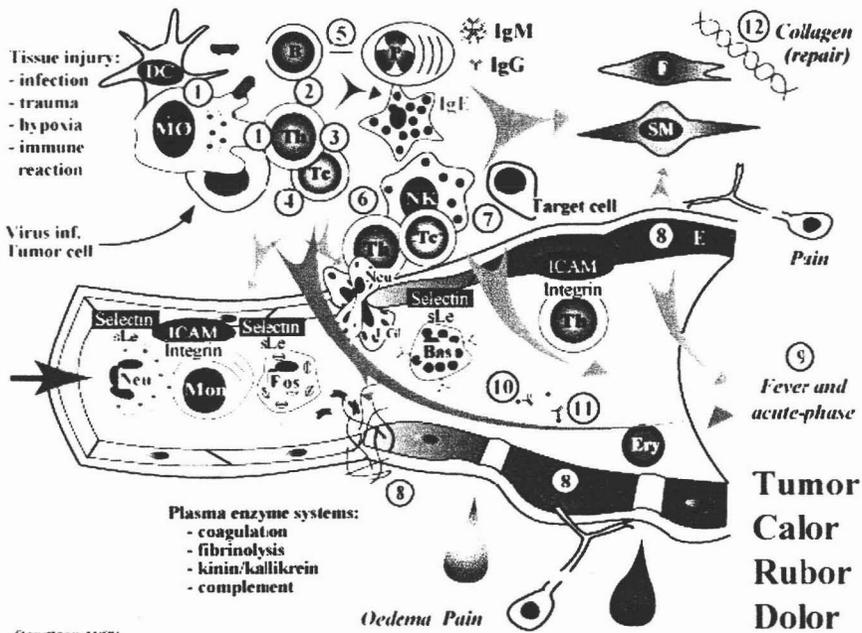
2. Aumento en la permeabilidad vascular. Es la característica principal de la inflamación aguda. El enlentecimiento de la circulación microvascular se debe a la disminución de líquido en el compartimiento intravascular, esto da lugar a la concentración de hematíes en los vasos de pequeño calibre y al aumento de la viscosidad sanguínea. A medida que evoluciona este proceso llamado estasis, se observa la orientación

periférica de leucocitos, principalmente neutrófilos a lo largo del endotelio vascular, un proceso que se denomina marginación leucocitaria. Mas adelante, los leucocitos se adhieren al endotelio de forma transitoria al principio (rodamiento) y con mayor intensidad después (pavimentación) atravesando la pared vascular al cabo de un corto período de tiempo y dirigiéndose al intersticio a través de las aperturas entre las células endoteliales de las vénulas activado por histamina, bradicina, leucotrienos, sustancia P y otros mediadores químicos, sobre los que se hablará más adelante. Esta forma de filtración evoluciona rápidamente (15 a 30 min.) y suele ser reversible por eso se denomina respuesta inmediata transitoria (diapédesis).¹ Generalmente, esta forma de filtración y otros acontecimientos inflamatorios en los que intervienen los leucocitos, como la adhesión y la migración, afecta sólo a vénulas de 20 a 60 μm de diámetro, mientras que no tiene efecto en capilares y arteriolas. No se sabe con certeza la razón de ésta limitación, pero se ha sugerido que podría estar relacionada con una mayor densidad de receptores para el supuesto mediador. Después de la extravasación, los leucocitos migran en tejidos hasta alcanzar la zona de la lesión mediante un proceso llamado quimiotaxis. Todos los granulocitos, monocitos y, en menor grado, los linfocitos responden a estímulos quimiotácticos con grados diferentes de velocidad. Diversas sustancias exógenas pueden actuar como factores quimiotácticos, los más comunes son los productos bacterianos. Algunos de ellos son péptidos, otros son de naturaleza lipídica.^{1,5}

3. Migración leucocitaria. Cuando los leucocitos abandonan la microcirculación hasta el foco de lesión en el que se acumulan, debido a la fijación de moléculas de adhesión a la superficie de los leucocitos y células endoteliales. Existen mediadores químicos que influyen en estos procesos de adhesión y transmigración regulando la superficie y la

intensidad de fijación las moléculas de adhesión. Los receptores de adhesión pertenecen a cuatro familias de moléculas: selectinas, integrinas, inmunoglobulinas y glucoproteínas tipo mucina.^{1,5}

Gran parte de los estudios iniciales acerca del mecanismo inflamatorio se centraron en definir quienes ejercen el papel de centinelas estacionados en los tejidos con el fin de disparar y organizar una respuesta inflamatoria rápida. Los encargados no son más que los macrófagos y mastocitos, prolíficos productores y liberadores de histamina eicosanoides, factor de necrosis tumoral, citoquinas, quimioquinas, diversas proteasas y triptasa.¹⁻³



Bendzen 1999

Fig. 1.1

1.1. Evolución de la inflamación aguda

En la situación ideal, una vez que se ha logrado neutralizar al agente o al estímulo lesivo, las reacciones inflamatorias deberán finalizar con el retorno a la normalidad del tejido en el que se produjo. A esta forma de evolución se le llama resolución completa y es la más habitual en los casos en los que la lesión sea limitada y de corta duración. En aquellos casos en los que la lesión tisular ha sido escasa puede haber regeneración. La resolución implica la neutralización de los mediadores químicos con el retorno subsecuente de la permeabilidad vascular normal, la interrupción de la infiltración leucocitaria, la muerte de los neutrófilos y, finalmente, la eliminación de trasudado y/o exudado.^{1, 5, 6} Otra forma de evolución es la formación de un absceso, que se observa fundamentalmente en las infecciones por organismos piógenos.¹

Una tercera forma de evolución es la curación por tejido conjuntivo (fibrosis) “que se produce en los casos que ha existido una destrucción tisular sustancial, en los que la lesión inflamatoria afecta a tejidos que no se regeneran, o se produce una abundante exudación de fibrina. Cuando el exudado fibrinoso de tejido o cavidades serosas (pleura, peritoneo) no puede ser reabsorbido de forma adecuada, prolifera tejido conjuntivo de la zona del exudado, convirtiéndolo en una masa de tejido fibroso; este proceso se denomina organización.”¹ Finalmente, otra forma de la evolución de la inflamación aguda puede ser la progresión hacia inflamación crónica. “Ésta puede seguir a la inflamación aguda o bien ser crónica desde el principio. La transición entre la forma aguda y crónica se produce cuando la respuesta de la inflamación no puede resolverse, debido a la persistencia del agente lesivo o a la presencia de alguna forma de interferencia en el proceso normal de curación.”¹

CAPÍTULO 2: Mediadores químicos de la inflamación

“Se originan del plasma o de las células. Los mediadores derivados del plasma, como el sistema de complemento, están presentes en el plasma en formas precursoras que deben ser activadas, habitualmente a través de fragmentaciones proteolíticas para adquirir sus propiedades biológicas. Los mediadores derivados de las células normalmente se encuentran secuestrados en gránulos intracelulares (como la histamina en los gránulos de los mastocitos) que deben ser secretados o sintetizados (como las prostaglandinas, citocinas) en respuesta a un estímulo.”¹

La mayor parte de los mediadores realizan su actividad biológica uniéndose inicialmente a receptores específicos situados en células diana. No obstante, algunos presentan actividad enzimática directa o producen una lesión de tipo oxidativa.^{1, 3, 6}

Un mediador químico puede estimular la liberación de mediadores por parte de las propias células diana. Estos segundos mediadores pueden ser idénticos o similares a los iniciales, aunque también pueden dar lugar a efectos antagónicos.^{15, 16}

Los mediadores pueden actuar sobre uno o algunos tipos de célula diana, o sobre múltiples tipos de células, así como tener diferentes efectos según el tipo de célula o tejido en el que actúan.^{1, 3, 6}

La mayor parte de los mediadores puede producir efectos perjudiciales, una vez activados y liberados de la célula, la mayoría de los mediadores se degradan rápidamente (como los metabolitos del ácido araquidónico) o son inactivados por acción de enzimas, o bien, son barridos o inhibidos. Por tanto, existe un sistema de control y equilibrio en la regulación de las acciones de los mediadores.”³

Los mediadores químicos de la inflamación más importantes son:

1. Aminas vasoactivas: histamina y serotonina
2. Proteasas plasmáticas: sistema del complemento, sistema de las cininas, sistema de la coagulación
3. Metabolitos del ácido araquidónico: prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas
4. Factor activador de plaquetas
5. Citocinas y quimiocinas
6. Óxido nítrico
7. Constituyentes lisosomales de los leucocitos
8. Radicales libres del oxígeno
9. Neuropeptidos

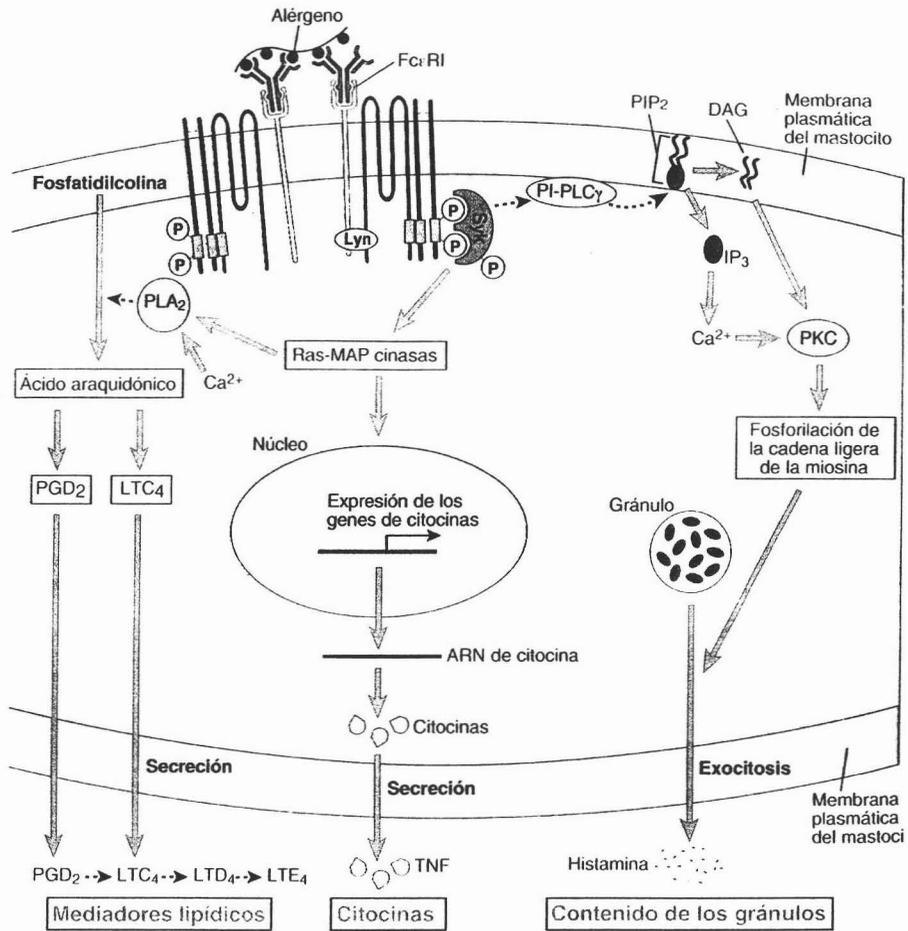


Fig. 2.1

CAPÍTULO 3: Ácido araquidónico

Cuando las células son activadas por diversos estímulos, los fosfolípidos de sus membranas se remodelan rápidamente para generar mediadores lipídicos biológicamente activos que actúan como señales intra o extracelulares. Los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico ejercen su acción sobre diversos procesos biológicos como la inflamación y la hemostasis. Al igual que las hormonas, estos productos, de los que se hablará con más detalle, ejercen sus efectos específicos sobre las células diana. Sin embargo, se diferencian de la mayor parte de las hormonas en que se forman muy rápidamente y después se degradan espontáneamente o son destruidos enzimáticamente por lo que deberían considerarse autacoides (hormonas de acción local y breve).^{1-7, 9, 11}

3.1 Composición química.

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono (C_{20}), tiene cuatro enlaces cis en las posiciones 5, 8, 11, 14 (eicosatetraenoico), puede tener rizados, o forma de "u".^{7, 9}

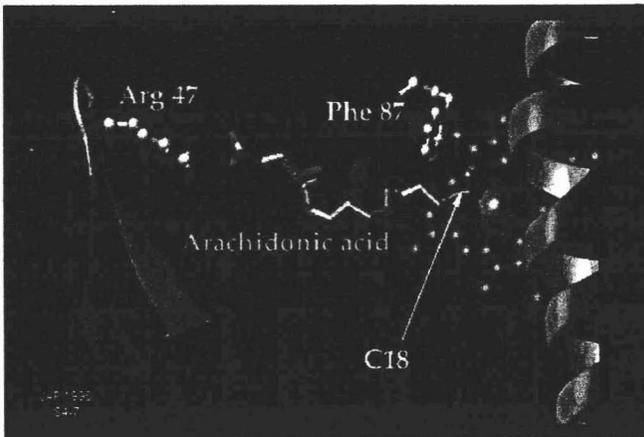


Fig. 3.1

3.2 Fuente de obtención

Los ácidos grasos esenciales se absorben a través del intestino y por medio de la sangre son llevados hasta el hígado, donde se sintetizarán los ácidos eicosaenoicos. Si la dieta es rica en vegetales, en particular en el aceite de cacahuete, el organismo se enriquecerá de ácido linoléico (dihomo-gamma-linoleico), si es rica en carnes rojas se enriquecerá de ácido araquidónico y si es rica en pescado y algas será rica en ácido icosapentaenoico.^{2, 4, 7, 10} Por ejemplo el ácido araquidónico es sintetizado a partir de ácido linoleico, siendo este un ácido graso esencial que se aporta a la dieta a partir de las carnes en cantidades de al menos 10 g por día.^{8, 9}

3.3 Ubicación

No existe en forma libre en el interior de la célula, se deposita en la bicapa lipídica de las membranas celulares, esterificando fosfolípidos tales como: fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina y fosfatidilinositol especialmente en la posición del carbono 2.^{1, 4, 5, 7}

3.4 Factores dietéticos

Los lípidos que se ingieren en la dieta y sus metabolitos son de gran importancia en el crecimiento y desarrollo del cuerpo, así como en la salud a largo plazo. Los lípidos son la mayor fuente de energía durante la niñez, y facilitan de la absorción de vitaminas liposolubles y los ácidos grasos poliinsaturados. Las deficiencias de los ácidos grasos esenciales en la dieta de los neonatos comúnmente se manifiestan como una disminución en la producción de prostaglandinas.⁸

El ácido araquidónico constituye del 5 al 15% de los ácidos grasos de fosfolípidos estructurales de la membrana celular y están relacionados con la integridad mitocondrial. Se libera de los fosfolípidos de la membrana por

activación de las fosfolipasa A₂ después de estímulos físicos (trauma, sección de tejido), químicos (quemadura, productos bacterianos) u otros mediadores (citocinas, aminas). La fosfolipasa A₂ degrada la unión éster del ácido araquidónico al glicerol del fosfolípido del precursor. En muchos tejidos, está asociada a las membranas siendo dependiente del calcio y es activada por aumento de la concentración de calcio intracelular. Se pueden encontrar en exudados inflamatorios y su síntesis está aumentada en la zona de inflamación.¹

“Los puntos intracelulares sobre los que actúan las enzimas para dar lugar a la producción de eicosanoides son las regiones especializadas conocidas como *cuerpos lipídicos*, que contienen las principales enzimas generadoras de eicosanoides y que se generan rápidamente en respuesta frente a agentes como factor activador de plaquetas (FAP). Se considera que la compartimentalización de la formación de eicosanoides en los cuerpos lipídicos proporciona una reserva de araquidonato que podría ser utilizada para producir mediadores de la inflamación sin afectar otras membranas celulares.”¹

CAPÍTULO 4: Metabolitos del ácido araquidónico

Fisiológicamente se considera que actúan como hormonas locales debido a que se sintetizan y liberan localmente según la demanda, se catabolizan con rapidez por lo que son detectables solo por periodos cortos que funcionan a través de receptores enlazados a proteína G para estimular sus efectos bioquímicos.^{1, 3,7} Podemos considerar tres fases diferentes para el metabolismo del ácido araquidónico:³

Fase 1. La liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana como consecuencia de estímulos específicos de los tejidos por sustancias como bradicinina, adrenalina o la trombina o por una alteración patológica de las membranas.^{1, 3, 4, 5, 15}

La liberación del araquidonato es dada por la acción la enzima específica fosfolipasa A₂ que degrada el éster del ácido araquidónico en la posición 2 de la fosfatidilcolina o de la fosfatidiletanolamina de la membrana plasmática dando como resultado dos sustancias: el araquidonato y un factor activados del factor activador de plaquetas, llamado liso-PAF. Otra forma de liberación del ácido araquidónico es por la acción de la fosfolipasa C dando un diacilglicerol, que a su vez sufre una ruptura para dar araquidonato libre.^{1-7, 15}

Middelton et. al.²¹, describen dos formas de fosfolipasa: una secretora y una citosólica. No se conoce con precisión la función de estas fosfolipasas pero al parecer que están involucradas en a liberación de ácido araquidónico.

La fosfolipasa A₂ es una enzima asociada a membranas, dependiente de calcio y es activada por aumento del calcio intracelular. Así la biosíntesis de eicosanoides puede iniciarse por una variedad de estímulos con capacidad de incrementar la concentración del calcio intracelular, ya sea por transducción de señales mediadas por hormonas o neurotransmisores con receptores específicos, o a través de alteraciones de la integridad de la membrana

mediada por agentes físicos o químicos. La interacción de la hormona con el receptor, a través de una proteína que une GTP y que tiene propiedades de GTPasa (proteína G) inicia una cascada de reacciones que culminan con el aumento de calcio intracelular, la activación de la fosfolipasa A₂ y la liberación del ácido araquidónico.^{1, 4, 5, 9, 11, 12}

Fase 2. El destino del ácido araquidónico liberado de sus depósitos es específico de las células en cuestión y depende de las enzimas que lo transformen.¹⁵ En la fase dos ocurre una oxigenación del araquidonato por la acción de las ciclooxigenasas para producir PGH₂, un endoperóxido de prostaglandina que actúa como precursor de otras prostaglandinas, o de las lipooxigenasas como precursor de leucotrienos o lipoxinas.⁵

Fase 3. La conversión de PGH₂ a otras prostaglandinas o TX₂, compitiendo con la síntesis de LT₄, dependiendo de las enzimas existentes en las células.^{3, 7}

Existen tres clases de enzimas intercelulares que generan eicosanoides: la ciclooxigenasa, que produce prostaglandinas y tromboxanos; la lipooxigenasa, que produce leucotrienos, lipoxinas e hidroxiácidos; y la epoxigenasa, que genera epoxiácidos.³

Hay tres grupos de eicosanoides cada uno conteniendo PG, TX y LT, que son sintetizados de los ácidos grasos esenciales: linoleato, araquidonato y α -Linoleato. Los eicosanoides de los grupos 1 y 3 son menos potentes que los del grupo 2.^{1, 3, 7}

| Grupo 1 Linoleato | Grupo 2 Araquidonato | Grupo 3 α-Linoleato |
|--|--|--|
| Prostanoides PGE ₁ PGF ₁ TXA ₁ | Prostanoides PGD ₂ PGE ₂ PGF ₂ TXA ₂ | Prostanoides PGD ₃ PGE ₃ PGF ₃ PGI ₃ TXA ₃ |
| Leucotrienos LTA ₃ LTC ₃ LTD ₃ | Leucotrienos LTA ₄ LTB ₄ LTC ₄ LTD ₄ LTE ₄ | Leucotrienos LTA ₅ LTB ₅ LTC ₅ |

Tabla 4.1

Los peróxidos lipídicos que se producen durante estrés oxidativo inducido por agentes, como radiación química o ultravioleta, son destructivas y producen reacciones en cadena mediadas por radicales libres que causan más daño tisular. Estos peróxidos también estimulan la habilidad de los linfocitos de proliferar en respuesta a dicha activación e inhibir la fagocitosis que realizan las células NK de las células neoplásicas.^{10,17}

4.1. Vía de la ciclooxigenasa

“La síntesis de prostaglandinas ocurre de forma gradual por un complejo de enzimas microsómicas de distribución amplia.”³ La ciclooxigenasa se encuentra en casi todas las células del ser humano excepto en los eritocitos.¹
³ Históricamente se consideraba a la ciclooxigenasa como el único sistema

enzimático expresado constitutivamente en la mayoría de los tejidos involucrado en la producción de prostaglandinas pro-inflamatorias en el sitio de la inflamación. Sin embargo, además de la forma constitutiva COX₁ existe otra isoforma (COX₂) que es inducida en los macrófagos, fibroblastos o células endoteliales por agentes pro-inflamatorios como la interleucina-1 y las citoquinas.^{1, 3, 11}

Se ha identificado un tercer tipo de ciclooxigenasa (COX₃). Esta es una proteína cuya síntesis es dependiente de la actividad de la COX₁.^{17, 18}

La COX₁ consiste en 70 unidades kD constitutivamente expresadas y cumple con muchas funciones fisiológicas. El efecto adverso secundario más importante es la inhibición del moco gástrico expresado por esta ciclooxigenasa.^{17, 18}

La COX₂ es una proteína de 74 unidades kD. Es homóloga a la COX₁ en un 60%. Se síntesis empieza por estímulos extracelulares como sustancias promotoras de tumores, citocinas proinflamatorias, oncogenes mitóticos en diferentes células. El control del gen para COX₂ es regulado por mecanismos a nivel transcripcional y post-transcripcional.^{17, 18}

La COX₃ tiene un sitio de inserción de 30-34 aa en la secuencia de señal de la COX₁, este péptido de señal tiene anclaje en la COX₁ y la COX₂ pero se retiene en la COX₃. Los anticuerpos que se producen son específicos para la COX₃. El mRNA de la COX₃ humana es abundante en la corteza cerebral y en el corazón. La actividad de la COX₃ es inhibida selectivamente por los analgésicos antipiréticos como acetaminofén, y es potencialmente inhibida por algunos AINEs. Asimismo, la inhibición selectiva de la COX₃ podría representar el mecanismo principal por el que dichos medicamentos disminuyan la fiebre y el dolor.^{17, 18}

La COX₁ y la COX₂ son proteínas integrales de la membrana celular, inmersas en la bicapa lipídica. Ambas ciclooxigenasas tienen una configuración de tunel ciego, abierto por un extremo y cerrado por el otro. Para poder

sintetizar prostanoides, el ácido araquidónico debe entrar en dicho túnel hasta encontrar el sito activo, que se encuentra en posición 225 de la enzima, que en la COX₁ es una molécula de tirosina, mientras que en la COX₂ es una molécula de leucina. En este punto también existen diferencias entre los sitios donde se ejerce el bloqueo de las dos isoformas, debido a las diferencias estructurales. Tanto la COX₁ como la COX₂ poseen una molécula de arginina en la posición 120, mientras que en la posición 523 se encuentra isoleucina en la COX₁ y valina en la COX₂. La sustitución de isoleucina por valina, que es de mayor tamaño, crea un bucle en la estructura de enzima.¹⁸ En la actualidad se propone que mientras la COX₁ es constitutivamente expresada en los diversos tejidos donde las prostaglandinas ejercen función fisiológica, la COX₂ es inducida por mediadores pro-inflamatorios en el sitio de la inflamación y contribuye a su curso fisiopatológico.¹⁻⁶

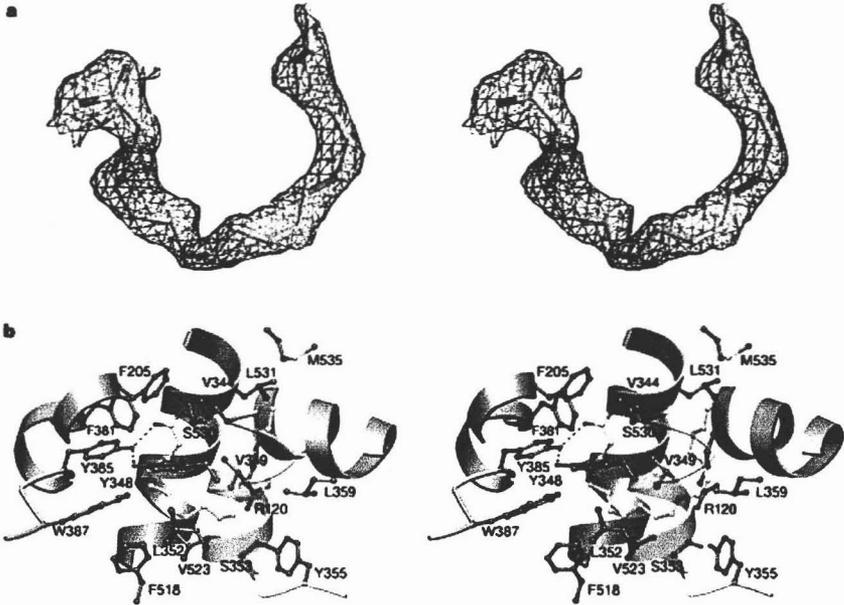


Fig. 4.1 A. Estero imagen de la diferecncia experimental del mapa de electrodensidad antes de la inclusión del AA (amarillo) y PGH2 (verde) B. Diagrama de la PGH2 (amarillo) y AA (azul) unidas al sitio activo de la ciclooxigenasa. Las cadenas móviles amarilla y azul corresponden a PGH2 y AA unidas a sus sitios de unión.

A diferencia de la COX₁, la COX₂ tiene menor actividad en condiciones basales, pero su expresión se ve dramáticamente aumentada en algunas condiciones patológicas, incluyendo la inflamación. Por ejemplo, en el estómago, las prostaglandinas generadas por la COX₁ protegen a las células epiteliales del medio ácido por medio de varios mecanismos, como vasodilatación local (que permite barrer los hidrogeniones que penetran en la mucosa), disminución en la producción de ácido clorhídrico y aumento en la secreción de moco.¹⁻⁶

Sin embargo, la COX₂ se expresa como enzima constitutiva en muchas otras células presentes en el tracto gastrointestinal, como neutrófilos, macrófagos, miofibroblastos y células endoteliales. Aunque su papel no está muy claro aún, parece que la COX₂ ejerce aquí un efecto protector en especial ante circunstancias patológicas como infección por *Helicobacter pylori*.^{1-6, 11}

Durante la fase 2, el araquidonato libre sufre la acción la prostaglandina-H-sintetasa (PGHS), que tiene dos actividades en una única cadena polipeptídica que contiene una porción hemo. La PGHS se presenta como dos isoenzimas, la PGHS-1 o COX₁ y la PGHS-2 o COX₂, cada una con actividades de ciclooxigenasa y peroxidasa.¹⁻⁶ Las dos actividades enzimáticas de PGHS son: la ciclooxigenasa y la peroxidasa. La producción de prostaglandinas y tromboxanos inicia cuando la ciclooxigenasa introduce dos moléculas de O₂ en C-15, una primero, para formar un endoperóxido cíclico (acción de ciclooxigenasa), produciendo PGG₂ y cuando agrega la segunda, se reduce el grupo peróxido para formar un grupo hidroxilo.¹⁻⁶ La peroxidasa tiene como actividad la reducción de dos electrones del peróxido, para dar PGH₂. La PGG₂ y la PGH₂ tienen una vida corta y son metabolizadas rápidamente a sus productos, cuatro prostaglandinas, ácido 12-L-heptaenoico (HHT), malonil-aldehído y tromboxano A₂.¹

Las prostaglandinas se clasifican según sus características estructurales (variaciones en sus grupos sustituyentes enlazados a los anillos) en D, E, F, G y H, y con un número que indica el número de dobles ligaduras en sus cadenas laterales. Las prostaglandinas más importantes son PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, así como el tromboxano TXA₂ y la prostaciclina (PGI₂), todas procedentes de la acción de una enzima específica. Algunas de estas enzimas muestran una distribución tisular restringida.¹⁻⁶ La etapa de transformación del ácido araquidónico es común para todos los tipos celulares. El metabolismo posterior de PGH₂ depende de la característica de cada célula en particular, de las enzimas que contenga y del balance de cofactores.³

La inducción de la COX₂ es responsable de la producción exagerada de PGE₂. Es sabido que existen sitios específicos para la producción de prostaglandinas.^{1,3}

La interrupción de la formación de prostaglandinas se logra a partir de la autocatalización de la ciclooxigenasa, es decir es una enzima suicida. Una vez que se forman las prostaglandinas se inactivan con rapidez debido a la presencia de la 15-hidroxi prostaglandina-deshidroxigenasa. La vida de las prostaglandinas se puede alargar con el suministro de indometacina o sulfasalacina, que inhiben ésta enzima. Además, en condiciones normales, la COX metaboliza el ácido araquidónico para convertirlo en PGE₂, con acción proinflamatoria. Sin embargo, a medida que los niveles de PGE₂ aumentan, el mismo compuesto inhibe la actividad catalítica de las enzimas COX₂ y LO-5, fomentando a su vez la acción de LO-15 dentro de los neutrófilos. Estos efectos desvían el metabolismo del ácido araquidónico hacia la formación de lipoxina en las mismas células inflamatorias. Es importante recordar que los eventos ocurren en forma retardada, convirtiendo en cuestión de horas, la señal inflamatoria de PGE₂ en una señal antiinflamatoria.^{2,3,16}

“Los agentes que suprimen la actividad de la ciclooxigenasa también inhiben la inflamación *in vivo*.”¹

Ambas isoformas (COX_1 y COX_2), se modifican covalentemente y por lo tanto se inactivan por la acción de la aspirina. Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de la aspirina, derivan de la inhibición de la COX_2 , sin embargo la COX_1 tiene efectos secundarios indeseables sobre el aparato digestivo, entre ellos la ulceración.^{1-6, 11}

4.1.1. Prostanoides: prostaglandinas y tromboxanos

“Las prostaglandinas existen en todos los tejidos de mamíferos, actúan como hormonas locales y tienen actividades fisiológicas y farmacológicas importantes.”⁷

Las PGE_2 , PGF_2 y PGD_2 se producen en casi todas las células del cuerpo a excepción son los glóbulos rojos y los linfocitos. Las células del músculo cardiaco producen PGI_2 , PGE_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$ en cantidades más ó menos iguales.²⁻⁶ Las células del encéfalo sintetizan PGD_2 , las células endoteliales del hígado sintetizan PGI_2 . Las células endocrinas sintetizan PGE_1 y PGE_2 . La $\text{PGF}_{2\alpha}$ se produce en el útero, aquí influye sobre el cuerpo amarillo e inhibe la secreción de progesterona. La $\text{PGF}_{2\alpha}$ y la PGF_2 se utilizan también para inducir al parto en caso de muerte fetal.^{2, 5}

Las Prostaglandinas interactúan con receptores de superficie presentes en células de diversos tejidos. Por ejemplo, los linfocitos periféricos de sangre humana se unen reversiblemente a PGE_2 , se calculó que los linfocitos poseen un máximo de 200 sitios de unión por célula.³ La PGI_2 tiene dos tipos de receptores en plaquetas.¹⁰

La PGE_2 estimula la adenilato ciclasa en algunas células, y se ha descrito que la $\text{PGF}_{2\alpha}$ eleva las concentraciones de GMP cíclico en las células diana.^{2,3} por lo tanto promueve la proliferación celular, citotoxicidad, producción de linfocinas y formación de rosetas de los linfocitos T. Las PGE_2 , PGA_2 , PGD_2 y

PGI₂ incrementan los niveles intracelulares de AMP cíclico, que actúa como segundo mensajero. Este mecanismo es similar al de los agonistas adrenérgicos, histamina, lectinas, enzimas proteolíticas y hormonas polipeptídicas.^{2, 3}

Además, las prostaglandinas pueden influir en el comportamiento celular a través de cambios en la membrana a causa de alteraciones en lípidos, proteínas, composición de glicoproteínas y por alteraciones de nutrientes esenciales y iones en la célula, principalmente calcio. El aumento de AMP cíclico en los linfocitos está asociado con inhibición de mitogénesis, reducción en la formación de linfocinas e inhibición de histólisis mediada por linfocitos y formación de roseta de linfocitos T.^{2, 3, 5}

Las plaquetas contienen la enzima tromboxano sintetasa y por tanto el TXA₂ es el producto principal en estas células. El TXA₂ es un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor, es inestable y se convierte rápidamente a su forma inactiva: TXB₂. El endotelio vascular carece de tromboxano sintetasa, pero posee prostaglandina sintetasa, que da lugar a PGI₂ y de su producto final estable PGF_{2α}. Las propiedades de la prostaciclina son: vasodilatación, potente inhibidor de la agregación plaquetaria y potencian la manera intensa los efectos quimiotácticos y de permeabilidad de otros mediadores. Por tanto podemos deducir que los tromboxanos y las prostacilinas son antagónicos. Este desequilibrio tromboxano- prostaglandina ha sido implicado como acontecimiento inicial en la formación de trombos en los vasos sanguíneos coronarios y cerebrales.¹⁻⁶ La síntesis de las prostaglandinas del grupo 3 (PGI₃ y TXA₃) inhibe la formación de las del grupo 2 (PGI₂ y TXA₂)^{3,5,8}. “La PGI₃ es tan potente antiagregador plaquetario como la PGI₂; pero el TXA₃ es un agregador más débil que el TXA₂; por tanto el equilibrio de la actividad está desplazado contra la agregación. Así las concentraciones plasmáticas de colesterol, triacilglicerol y de las lipoproteínas de baja densidad y de muy baja densidad, operan contra la aterosclerosis y el infarto al miocardio.”⁵

Las prostaglandinas también participan en la patogenia de los signos cardinales de la inflamación: La vasodilatación y el enrojecimiento son causados por PGI₂, PGE₂, PGE₁ y PGD₁. El efecto de estos compuestos es antagonizado por tromboxano A₂.^{11,17} PGE₂ es hiperalgésica debido a que hace que la piel presente hipersensibilidad frente a estímulos dolorosos. Da lugar a un incremento importante del dolor producido por la inyección intradérmica de bradicina e histamina y también interactúa con las citocinas para causar fiebre durante las infecciones. PGD₂ es el principal metabolito de la vía de la ciclooxigenasa en los mastocitos; junto con PGE₂ y PGF_{2α} dan lugar a vasodilatación que potencia la formación de edema.^{1, 6} Las prostaglandinas vasodilatadores dilatan las arteriolas, dando como resultado una dilatación pasiva de las vénulas por un incremento en la presión hidrostática en la luz de la vénula. El incremento del área de la pared venular y el incremento de la presión hidrostática contribuyen a la potenciación del edema. El quinto signo de la inflamación o pérdida de la función lo producen las prostaglandinas con capacidad de aumentar el AMPc, mediante la inhibición de la respuesta inmune.^{1, 3, 5, 7, 10}

Así mismo, la PGE₂ junto con el factor de crecimiento transformante β y los glucocorticoides actúan en la resolución de la inflamación. La PGE₂ es inhibidora potente de la proliferación de los linfocitos y de la producción de citocinas por células T y macrófagos.^{1, 10}

4.2. Vía de la lipooxigenasa

Las lipooxigenasas son enzimas citosólicas que inician la transformación del ácido araquidónico en hidropeptidos no cíclicos, se encuentra principalmente en los neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos y mastocitos. Los leucotrienos se forman a partir del araquidonato libre por acción de una enzima llamada lipooxigenasa. Existen tres lipooxigenasas que

están presentes en sólo algunos tipos celulares, estas se denominan de acuerdo a la posición del carbono araquidonato en el que se insertan (5, 12 y 15), dando origen a hidroperóxidos (HPETE).^{1-6, 13, 16, 19}

Sólo la 5-lipooxigenasa (5-LO) forma leucotrienos, y es la enzima predominante en los neutrófilos, basofilos y macrófagos.³ Se conocen otras lipooxigenasas como la 11, la 12 y la 15 lipooxigenasas las cuales originan 11-HPETE, 12-HPETE y 15-HPETE respectivamente, estas a su vez pueden formar 11-HETE, 12-HETE Y 15-HETE. Algunos de estos derivados HPETE y HETE pueden ser antagonistas o protagonistas de la actividad de los Leucotrienos, Prostaglandinas o ambos. Otros pueden ser precursores de sustancias fisiológicamente activas ó funcionar como sustancias quimiotácticas. La 12-lipooxigenasa da origen a la 12-HEPETE en plaquetas, páncreas y glomérulo renal, produciendo productos llamados hepoxilinas. En reticulocitos, eosinofilos y linfocitos T predomina la 15-lipooxigenasa que produce 15-HEPETE.^{1-6, 13, 16, 19} Así que, mientras que los neutrófilos se ocupan de su tarea infiltrativa, las células de los tejidos infiltrados también liberan ácido araquidónico, con gran diferencia en su proceso metabólico, ya que expresan 15-lipooxigenasa mayormente. Esta enzima produce una especie particular de eicosanoides oxidados llamados lipoxinas, que al unirse a receptores de la membrana de receptores en la membrana de los neutrófilos detienen la migración.¹⁻⁶

Active site in lipoxygenase

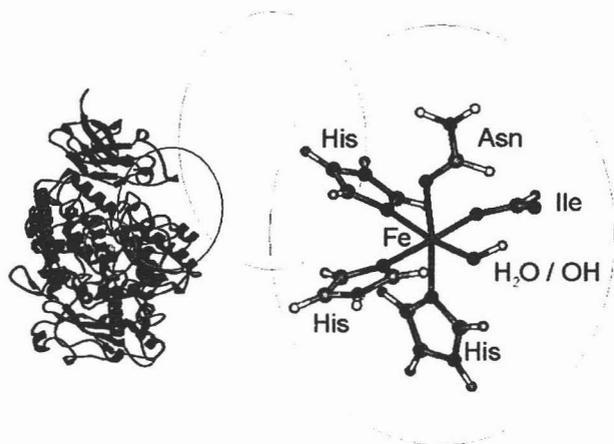


Fig. 4.2

Durante la activación celular, la 5-LO se transloca a la membrana nuclear e interactúa con la *proteína activadora de 5-LO* (FLAP) que es una proteína reguladora asociada a la membrana para añadir O₂ a C-5, para formar un complejo enzimático activo: el ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE). El es 5-HPETE que se convierte en una familia de compuestos llamada leucotrienos. Después, el 5-HPETE sufre deshidratación para dar un epóxido acoplado a la posición 5-6 y la isomerización de los dobles enlaces da LTA₄. La hidrólisis del anillo epóxido produce el LTB₄.^{1, 6, 13, 16, 19} Una vía alternativa de transformación del leucotrieno A₄ es mediada por la acción de la glutatión-S-transferasa que cataliza la transferencia del grupo tiol del péptido glutatión por medio de un enlace tioéter para formar leucotrieno C₄. La eliminación del glutamato genera al leucotrieno D₄ y en forma secuencial es convertido a LTE₄ por acción de una cistenilglicinasa.¹⁻¹⁶ Por lo que a este grupo, que incluye LTC₄, LTD₄ y LTE₄, se les llama cistenil leucotrienos.¹⁹

Es importante destacar que los productos de la transformación secuencial del leucotrieno C_4 , poseen propiedades biológicas cualitativamente comparables, pero la potencia de acción se incrementa con la metabolización, de manera que el LTE_4 es el más activo.^{1-5, 13}

Otro factor importante para la biosíntesis en la producción de leucotrienos son las interacciones célula-célula. Ya que las células inflamatorias en el sitio de lesión funcionan en yuxtaposición mientras se encuentran adheridas al endotelio, a las mesenquimales y a otras células inflamatorias, los productos del AA pueden pasar de un tipo celular a otro, y otros tipos celulares diferentes pueden colaborar entre sí para generar eicosanoides (biosíntesis transcelular). De esta manera, las células que no son capaces de generar un tipo particular de eicosanoide pueden producir estos mediadores a partir de puntos intermedios generados en otra célula, incrementando de ésta manera los tipos y cantidades de eicosanoides producidos en la zona de inflamación. Por ejemplo, ni los neutrófilos, ni las plaquetas tienen la capacidad de generar LTC_4 , ya que los neutrófilos no poseen LTC_4 sintasa y las plaquetas no poseen actividad de 5-lipooxigenasa, cuando estos tipos celulares interactúan, se sintetiza LTC_4 en abundancia, ya que las plaquetas pueden convertir LTA_4 derivado de los neutrófilos en LTC_4 . De manera similar, el LTC_4 puede ser generado por células endoteliales a partir de LTA_4 proveniente de los neutrófilos. Así el fenómeno de interacción célula-célula no sólo se expande en batería, sino que además, amplifica la cantidad de eicosanoides producidos.^{1, 3, 16}

Los leucotrienos ejercen sus acciones biológicas al unirse y activar a los receptores específicos. Los cistenil leucotrienos $CysLT1$ y $CysLT2$ han sido identificados farmacológicamente, pero sus estructuras moleculares no son del todo conocidas. El receptor para leucotrieno LTB_4 es un receptor transmembrana llamado receptor de leucotrieno B (BLT).¹⁴

La mayor parte de las acciones de los cistenil leucotrienos son mediadas por los receptores CysLT1, estas acciones incluyen la contracción de músculo liso de la vía aérea, quimiotaxis e incremento de la permeabilidad muscular.^{10.}

13, 14

4.2.1 Leucotrienos

Como se estableció anteriormente, los productos de la vía de la lipooxigenasa, son los leucotrienos. El producto inicial es el 5- HETE, cuya función es ser quimiotáctico para los neutrófilos y precursor de los demás leucotrienos. A continuación la enzima glutatión-5-transferasa cataliza la adición del grupo sulfhidrilo del glutatión al epóxido formando el primero de los peptidoleucotrienos, Leucotrieno C₄ (LTC₄),^{1-6, 14} este es transportado hacia el espacio extracelular a través de un transportador específico de membrana.¹⁹ La enzima gamma-glutamilttransferasa separa ácido glutámico convirtiendo LTC₄ en Leucotrieno D₄ (LTD₄), éste último se convierte en Leucotrieno E₄ (LTE₄) por la acción de la enzima dipeptidasa que elimina glicina. LTA₄ puede convertirse también en Leucotrieno B₄ (LTB₄) por la acción de la enzima Leucotrieno A₄ hidrolasa. El intermediario del LTA₄ el 5-HPETE también puede convertirse en ácido 5-hidroxicicosatetraenoico (5-HETE).^{1-6, 14, 16, 19}

Los basófilos, los mastocitos y las células del pulmón LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Los leucotrienos son potentes estimulantes de la contracción de la musculatura lisa y de los vasos sanguíneos. Su producción en el pulmón, tiene una participación importante como agente broncoconstrictor en la patogenia del asma.

Los neutrófilos y los eosinófilos producen LTB₄, el LTB₄ es el agente quimiotáctico mas potente conocido, activa las respuestas funcionales de los

neutrófilos como la agregación y la adhesión de los leucocitos al endotelio venular en lugares donde existe cantidades ligeras de LTB_4 .^{14, 15}

El LTB_4 es un mediador natural de la inflamación. Es sintetizado por los leucocitos presentes en el exudado inflamatorio en desarrollo, y sus productos se asemejan a C5a del complemento. La interacción posterior con las prostaglandinas incrementa la permeabilidad vascular y la formación local de edema. Así las prostaglandinas, C5a y LTB_4 pueden actuar en forma secuencial y en combinación para producir la infiltración celular que caracteriza la respuesta inflamatoria.^{10, 11, 19, 20}

Otros efectos del leucotrieno LTB_4 son: la expresión de receptores de superficie como C3b en eosinófilos e incremento del GMPc intracelular. También influye en la captación de calcio extracelular y de la d-fucosa y tienen una influencia mínima en la generación de radicales libres del oxígeno y la liberación de enzimas lisosomales.^{1-6, 14, 19, 20}

Los leucotrienos del grupo 4 producen vasoconstricción intensa, broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular. La permeabilidad vascular, al igual que ocurre con la histamina, está limitada a las vénulas.^{1-5, 14-16, 19-20}

La importancia biológica de LTC_4 , LTD_4 y LTE_4 reside principalmente en los efectos sobre las vías respiratorias y por tanto, como mediadores de los fenómenos de hipersensibilidad y asma.¹⁻⁶ Al ser mediadores químicos con acción vasodilatadora, producen la exudación del plasma de las vénulas poscapilares con una eficacia 100 veces mayor que la histamina.¹⁹ El aumento de permeabilidad producido por estos leucotrienos es directo sobre las células endoteliales, ocurre rápidamente y no requiere liberación de histamina, prostaglandinas ni presencia de polimorfonucleares. Por tanto la presencia única de LTC_4 , LTD_4 y LTE_4 origina edema, contribuyendo a la aparición de uno de los signos cardinales de la inflamación.³

4.2.2. Lipoxinas

Las lipoxinas son el miembro más reciente de la familia de productos bioactivos generados a partir del ácido araquidónico, estos poseen cuatro dobles ligaduras y sus cadenas pueden ser más largas o más cortas que los eicosanoides (que poseen cadenas C_{20}), y los mecanismos de biosíntesis transcelular son clave para su producción. Por sí solas, las plaquetas no pueden formar lipoxinas, pero cuando interactúan con leucocitos pueden generar los metabolitos a partir de productos intermedios derivados de los neutrófilos.^{5, 14, 15, 17} Se ha propuesto el nombre de “oxilipina” como denominación genérica para ésta clase de lípidos, englobando todas las longitudes de cadena.⁴

Mientras que la síntesis de leucotrienos se inicia con la inserción de una molécula de oxígeno molecular en el carbono 5 del ácido araquidónico, la formación de lipoxina requiere de la oxigenación secuencial de carbono 15 y luego del carbono 5 por las lipooxigenasas 5 y 15 respectivamente. La oxigenación dual produce un intermediario epoxido 5-6 epoxitetraeno, el cual es rápidamente convertido a lipoxina A_4 o B_4 (LXA_4 y LXB_4) por epoxihidrolasas.^{1, 3}

Las lipoxinas A_4 y B_4 también pueden ser generadas por acción de la 12-lipoxigenasa plaquetaria sobre la LTA_4 de los neutrófilos. Los contactos célula-célula incrementan el metabolismo transcelular, y el bloqueo de la adhesión inhibe la producción de lipoxina.¹⁻⁶ Las lipoxinas tienen diferentes acciones proinflamatorias y antiinflamatorias. Inhiben la quimiotaxis y adhesión de los neutrófilos, pero estimulan la adhesión de los monocitos. Existe una relación inversa entre la cantidad de lipoxina y la cantidad de leucotrieno que se forma, lo que sugiere que las lipoxinas pueden ser reguladoras endógenas negativas de la acción de los leucotrienos.^{3, 7, 12, 19} A diferencia del LTB_4 , la administración *in vivo* de LXA_4 no provoca adhesión de los neutrófilos al

endotelio vascular, ni la migración al espacio extracelular. Por el contrario, la LXA_4 inhibe la migración de los neutrófilos inducida por LTA_4 . Además, LXA_4 y LXB_4 inhiben el efecto citotóxico de las células NK. Por consiguiente, las lipoxinas tienen un efecto antiinflamatorio o bien regulador negativo de la inflamación y de la inmunidad.^{1,2} La lipoxinas también tienen efectos sobre los vasos sanguíneos. LXB_4 es vasoconstrictora, mientras que LXA_4 es vasodilatadora. El efecto de LXA_4 está mediado por estimulación de la síntesis de prostaglandinas.¹⁻⁴

LXA_4 estimula la vasodilatación y atenúa las acciones de vasoconstricción estimulada por LTC_4 y LTD_4 en la musculatura lisa bronquial y renal, sugiriendo que pueden servir como antagonistas endógenos de los leucotrienos.¹⁻⁶

4.3. Vía del citocromo P450

El ácido araquidónico es metabolizado por enzimas que contienen citocromo P450 que abarca las formas 19 o 20- hidroxiladas de los ácidos araquidónico y del epoxieicosatetraenoico. Los metabolitos de esta vía poseen potentes acciones en el sistema endócrino, riñones y ojos, pero no se ha dilucidado la importancia fisiológica de esta vía.²

4.4. Catabolismo

Ya establecimos que todos los eicosanoides se metabolizan extraordinariamente rápido, y la mayoría de ellos no superan más que un solo paso por el sistema circulatorio.

En promedio, el 95% de PGE_2 en venoclisis son inactivados durante su paso por la circulación pulmonar.^{2, 3} “Dada la posición singular de los pulmones entre las circulaciones venosa y arterial, el lecho vascular pulmonar es un filtro importante de muchas sustancias que actúan de manera local antes

de pasar por la circulación venosa. En términos generales, las reacciones catabólicas enzimáticas son de dos tipos: una fase inicial (relativamente rápida) catalizada por enzimas específicas de prostaglandina, de distribución amplia en la que las prostaglandinas pierden gran parte de su actividad biológica y una segunda fase (relativamente lenta) en que dichos metabolitos son oxidados por enzimas quizá idénticas que se encargan de la oxidación β y ω de casi todos los ácidos grasos.”² Las múltiples rutas catabólicas parecen iniciarse siempre con oxidación del grupo 15-OH, hasta la conversión hasta una cetona correspondiente por la acción de 15-OH deshidrogenasa de prostalándina para la conversión a los derivados 15-ceto-13, 14- dihidro, esta inactivación se lleva a cabo en el hígado y otros tejidos que contienen citocromo P-450 y 12- hidroxieicosanide dehidroxigenasa.^{1-6, 13}

| Acciones inflamatorias de los eicosanoides | |
|--|---|
| Vasoconstricción | TXA ₂ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ |
| Vasodilatación | PGI ₂ , PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂ |
| Incremento de permeabilidad vascular | LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ |
| Quimiotaxis, adhesión leucocitaria | LTB ₄ , HETE, lipoxinas |

Tabla 4.2

CAPÍTULO 5: Procesos fisiológicos y patológicos en los que intervienen los metabolitos del ácido araquidónico.

Como se mencionó anteriormente, los procesos en los que los metabolitos del AA son numerosos, ningún otro autacoide posee tantos efectos como estas sustancias. A continuación se explican los más importantes.

5.1. Hemostasia

En este proceso participan los efectos que tienen los eicosanoides en el aparato cardiovascular de pequeño calibre y la función de los elementos figurados de la sangre.¹⁻⁵

Inmediatamente después de que se corta o se rompe un vaso, el traumatismo de su pared provoca su contracción y se reduce instantáneamente el flujo sanguíneo procedente del vaso roto. La contracción es el resultado de reflejos nerviosos de un espasmo miógeno local y de factores humorales de los tejidos traumatizados y de las plaquetas sanguíneas. No obstante, la vasoconstricción es el resultado de la pared de los vasos sanguíneos lesionados. En los vasos de mayor calibre, las plaquetas ocupan de la mayor parte de la vasoconstricción al liberar TXA_2 . Sin embargo, si las plaquetas se activan después de una lesión endotelial localizada, son inhibidas específicamente al adherirse al endotelio sano circundante por PGI_2 y óxido nítrico.^{1-5, 11, 17}

La reparación plaquetaria de las brechas vasculares se basa en varias funciones de la propia plaqueta. Cuando las plaquetas entran en contacto con una superficie vascular, sufren tres procesos generales:¹⁻⁵

1. Adhesión y cambio de forma. Las plaquetas se hinchan y adoptan formas irregulares, La adhesión plaquetaria a la matriz extracelular está mediada por interacciones con el factor de von Willebrand (vWF), que

actúa de puente entre los receptores de la superficie plaquetaria, que se ha tornado pegajosa, y el colágeno expuesto.¹

2. **Secreción.** Este proceso inicia poco después de la adhesión, las proteínas contráctiles de las plaquetas se constriñen poderosamente y liberan gránulos con múltiples factores activos como Ca y grandes cantidades de ADP. Este último es un potente mediador para la agregación plaquetaria. El ADP aumenta la liberación de más ADP por parte de otras plaquetas. Finalmente, la activación de las plaquetas provoca la expresión de un complejo de fosfolípidos, que proporciona un sitio esencial para la captación de calcio y el factor de unión dentro de la vía intrínseca de la coagulación.¹
3. **Agregación plaquetaria.** Además del ADP, el tromboxano A₂ también estimula la agregación plaquetaria. El ADP y el TXA₂ ponen en marcha una reacción autocatalítica que conduce a la formación de un agregado creciente de plaquetas: el tapón hemostático primario. Esta agregación primaria es reversible, pero al activar la cascada de la coagulación, se forma la trombina. La trombina se une al receptor superficial de las plaquetas y, junto con el ADP y el TXA₂, produce mayor agregación. Esto va seguido de la retracción de las plaquetas, que acaban formando una masa irreversiblemente fundida de plaquetas (metamorfosis viscosa), que constituye el tapón hemostático secundario. Al mismo tiempo, en toda la extensión tapón plaquetario, la trombina convierte al fibrinógeno en fibrina formando una argamasa con las plaquetas que ahí se encuentran. Por tanto, la trombina es esencial para la formación de los trombos y además es una sustancia contra la que se dirige el tratamiento antitrombótico.¹

La PGI₂ derivada de la pared del endotelio es una sustancia vasodilatadora que inhibe la agregación plaquetaria, mientras que el TXA₂

derivado de las plaquetas es un potente vasoconstrictor que activa la agregación plaquetaria. El juego recíproco entre al PGI_2 y el TXA_2 constituye un mecanismo finamente equilibrado que sirve para regular la función plaquetaria del ser humano; en condiciones normales este mecanismo impide la agregación plaquetaria intravascular, pero después de una lesión endotelial, favorece la formación de los tapones hemostáticos.^{1-5, 13}

5.2. Músculo liso

Las prostaglandinas contraen o relajan el músculo liso de muchas zonas además de los que poseen los vasos. Los leucotrienos contraen casi todos los músculos de ese tipo.^{1,2, 4, 5}

5.2.1 Músculo de bronquios y tráquea

En términos generales, la prostaglandinas F y D_2 contraen, y las de tipo E relajan el músculo de bronquios y tráquea. La PGE_1 y la PGE_2 producen broncodilatación si se aplican por medio de aerosol, a veces muestran broncoconstricción. Los endoperóxidos de prostaglandina y TXA_2 contraen el músculo liso de bronquios en seres humanos. La PGI ocasiona broncodilatación y antagoniza la broncoconstricción inducida por otros agentes.¹⁻⁶

5.2.2 Útero

Las PGF y el TXA_2 contraen las tiras de útero de la mujer no embarazada, pero las PGE las relajan. La respuesta contráctil es más notable en la menstruación, en tanto que la relajación es máxima a la mitad del ciclo menstrual. Las tiras de útero de las mujeres embarazadas mostraron contracción uniforme por acción de las PGF y por concentraciones bajas de PGE_2 .^{1, 2, 5}

5.2.3 Músculo de tubo digestivo

Las prostaglandinas E y F contraen el músculo longitudinal que va del estómago hasta el colon, en tanto que el músculo circular por lo común se relaja en respuesta a las prostaglandinas E, y se contrae con las del tipo F. Los endoperóxidos de prostaglandina TXA₂ y la PGI₂ contraen el músculo en menor grado que las E y F. Los leucotrienos generan potentes efectos contráctiles. Las prostaglandinas disminuyen los tiempos de tránsito en delgado y colon. Después de la ingestión de prostaglandina E se han observado diarrea, cólico y reflujo de bilis y éstos son efectos adversos frecuentes (junto con náusea y vómito) en mujeres que reciben dichos compuestos para abortar.^{1, 2, 5.}

11

5.3 Secreciones gástricas e intestinales

Las prostaglandinas E e I₂ inhiben la secreción de ácido en estómago estimulada por alimentos, histamina o gastrina. Disminuyen el volumen de secreción, la acidez y el contenido de pepsina tal vez por acción directa en las células secretoras. Además las prostaglandinas dilatan los vasos de la mucosa gástrica; la PGI₂ tal vez intervenga en la regulación local de la corriente sanguínea. Las prostaglandinas E aumentan la secreción de moco en el estómago y en el intestino delgado y todos los efectos anteriores, consiguen conservar la integridad de la mucosa gástrica y se les conoce como propiedades citoprotectoras de dichos compuestos. Además, las prostaglandinas E y sus análogos inhiben el daño gástrico causado por diversos agentes ulcerógenos y estimulan la cicatrización de úlceras duodenales y gástricas. La PGE y la PGF incitan el paso del agua y electrolitos al interior del intestino; los efectos anteriormente descritos explican la diarrea acuosa que sigue después de la ingestión o administración parenteral de las prostaglandinas.^{2, 11}

5.4 Efectos en el riñón y formación de orina

Las prostaglandinas PGE_2 y PGI_2 y la bradicinina tienden a aumentar la tasa de filtración glomerular (TFG), dado que producen vasodilatación y aumento en el flujo sanguíneo renal. Aunque no parece ser importante para la regulación del flujo sanguíneo renal o de la TFG en condiciones normales, pueden amortiguar los efectos vasoconstrictores renales de los nervios simpáticos o de la angiotensina II.^{2,5}

“Su efecto principal es de constricción de las arteriolas aferentes ayudando a evitar la disminución excesiva de TFG y del flujo sanguíneo. Cuando se administran AINEs, se inhibe la síntesis de prostaglandinas, lo que puede disminuir la TFG, lo mismo sucede en situaciones de estrés y tras una cirugía”.²

El tromboxano E_2 disminuye la corriente sanguínea de los riñones, la filtración glomerular y participa en la retroalimentación tuboglomerular. La PGE inhibe la resorción de agua inducida por la hormona antidiurética (ADH). La PGE_2 también inhibe la resorción de cloruro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle en el conejo. Además, las prostaglandinas I_2 , E_2 , D_2 causan la secreción de renina por la corteza renal debido a un efecto directo en las células yuxtaglomerulares granulosas.^{2,5,13}

5.5 Fiebre

Se han efectuado innumerables estudios acerca de los efectos de las prostaglandinas en el sistema nervioso central, sin embargo, no han surgido datos de que tengan alguna función particular.^{1,2,5,17,18}

Se cree que el papel de las prostaglandinas, en especial la PGE , en la fiebre se limita a ser segundo mensajero de las interleucinas secretadas por los leucocitos durante un proceso inflamatorio. La PGE_2 , actúa en el hipotálamo para producir una reacción febril.^{1,2,5,17,18}

5.6. Nervios afrentes y dolor

En el caso del dolor, la liberación de prostaglandinas y la sustancia P van a aumentar la sensibilidad de las terminaciones nerviosas del dolor, pero no las van a estimular de manera directa. Las sustancias químicas estimulan sobre todo el dolor sordo y molesto que aparece después de una lesión tisular.

1, 2, 5

Las PGE y PGI_2 sensibilizan las terminaciones nerviosas aferentes a los efectos de estímulos químicos o mecánicos al disminuir el umbral de los nociceptores. La hiperalgia también es producida por LTB_4 . La liberación de las prostaglandinas y del leucotrieno mencionados sirven como amplificadores del mecanismo del dolor.²

5.7. Semen

Se cree que las prostaglandinas ayudan a la fecundación de dos maneras: una es reaccionando con el moco cervical femenino, para hacerlo más receptivo al movimiento de los espermatozoides, y la segunda, posiblemente es desencadenando contracciones peristálticas invertidas del útero y de la trompas de Falopio para mover los espermatozoides hacia los ovarios.^{1, 2, 5}

5.8. Hipersensibilidad tipo I

Los leucotrienos son sustancias de extraordinaria importancia en la patogenia de la hipersensibilidad de tipo I. Los leucotrienos C_4 y D_4 son los agentes vasoactivos y espasmogénicos más potentes conocidos. Sobre una base molar, su actividad de aumento de la permeabilidad vascular y contracción de la musculatura lisa bronquial es varios miles de veces mayor que la de la histamina. El leucotrieno B_4 posee un gran efecto quimiotáctico para los neutrófilos, los eosinófilos y los monolitos.^{1, 2, 5}

La hipersensibilidad de tipo I puede definirse como una reacción inmunológica de desarrollo rápido que ocurre pocos minutos después de la combinación de un antígeno (en este caso alérgeno) con un anticuerpo unido a mastocitos o a basófilos en personas previamente sensibilizadas al antígeno en cuestión. Puede manifestarse como enfermedad generalizada o de reacción local. La generalizada suele producirse por una inyección de un antígeno frente al que el huésped ya estaba sensibilizado. Las reacciones locales dependen de la vía de entrada del alérgeno y adoptan la forma de tumefacciones cutáneas localizadas (alergia cutánea), exudado nasal y conjuntival (rinitis y conjuntivitis alérgicas), fiebre al heno, asma bronquial, o gastroenteritis alérgica (por alergia a alimentos). Muchas reacciones de hipersensibilidad tipo I tienen dos fases: la respuesta inicial, caracterizada por vasodilatación, salida de líquido de los vasos y, dependiendo de su localización, espasmo de músculo liso o secreciones glandulares. Estas manifestaciones pueden manifestarse entre 5 a 30 minutos después de la exposición al alérgeno y tiende a remitir en 60 minutos. En muchos casos, como rinitis alérgica y asma bronquial, tiene lugar una segunda reacción de *fase tardía* entre 2 y 8 horas después sin nueva exposición al antígeno. Esta reacción persiste varios días y se caracteriza por la infiltración más intensa de eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y células T CD4+, así como destrucción hística en forma de lesión de las células epiteliales de las mucosas. En el hombre, las reacciones de tipo I están mediadas por IgE. Cuando un mastocito o un basófilo, provistos de IgE citolíticos vuelve a quedar expuesto a un alérgeno específico, se producen una serie de reacciones que terminan por dar lugar a la liberación de los distintos y potentes mediadores responsables de la expresión clínica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I. El primer paso de esta secuencia es la unión del antígeno a los anticuerpos IgE fijos sobre los mastocitos. En este proceso, antígenos multivalentes se unen a más de una molécula dando lugar a enlaces cruzados con anticuerpos IgE adyacentes. La unión de estas moléculas activa las

vías de transducción de la señal a partir de la porción citoplasmática de los receptores de IgE. Estas señales inician dos procesos paralelos, uno conduce a la degranulación de los mastocitos, con descarga de los mediadores previamente formados (primarios) tales como aminas biógenas, mediadores quimiotácticos, enzimas y proteoglucanos, el segundo proceso consiste en la síntesis y liberación de mediadores secundarios, tales como los metabolitos del ácido araquidónico, PAF y citocinas.^{1, 2, 5} La prostaglandina D₂ es el mediador más abundante de los formados en los mastocitos por la vía de la ciclooxigenasa, PGD₂ produce broncoespasmo intenso, con aumento de secreción de moco.¹³

5.9. Asma

En la respuesta asmática también se han implicado muchos mediadores, aunque ha sido difícil establecer la importancia de cada uno de los supuestos mediadores del asma en el ser humano, los prostanoides, entre otros más adelante expuestos, parecen tener un papel importante en la patogenia del asma atópica aguda. Estos mediadores se clasifican según su eficacia clínica de la intervención farmacológica con inhibidores o antagonistas de los mediadores.^{8,11,12,13,16}

En el primer grupo se incluyen los mediadores cuyo papel en el broncoespasmo está claramente apoyado por la eficacia de la intervención farmacológica entre estas sustancias están: la acetil colina, que puede causar constricción del músculo liso y de las vías respiratorias mediante la estimulación directa, y los leucotrienos C₄, D₄, E₄, mediadores extremadamente potentes que dan lugar a broncoconstricción prolongada, incremento de la permeabilidad vascular y aumento de la secreción de moco.^{1, 16, 8, 11, 12, 13}

En el segundo grupo incluye agentes presentes “en la escena del crimen”¹ y con potentes efectos de tipo asmático, pero cuyo papel clínico real en el

asma alérgica aguda parece relativamente menor teniendo en cuenta la falta de eficacia de los antagonistas potentes o inhibidores de la síntesis. En este grupo se encuentran: la histamina, que es un potente broncoconstrictor, la prostaglandina D₂, que causa broncoconstricción y vasodilatación, y FAP, queda lugar a la agregación plaquetaria y a la liberación de histamina y serotonina a partir de sus gránulos. Estos mediadores podían ser importantes en al asma crónica o no alérgica.^{15, 16, 13}

El tercer grupo incluye las sustancias para las que no existen o no han sido estudiados suficientemente todavía antagonistas o inhibidores específicos. En este grupo se recogen numerosas citocinas como IL-1, TNF e IL-6, quimiocinas, neutropéptidos, óxido nítrico, bradicinina y endotelinas.^{5, 15, 16, 13}

Se ha demostrado que los cistenil leucotrienos están involucrados en los siguientes procesos que juegan un papel importante en la fisiopatogenia del asma.^{1, 5}

1. Acumulación de eosinófilos. Es considerada uno de los mecanismos más característico del asma. Los eosinófilos sintetizan la proteína catiónica que causa daño en las células epiteliales, provocando la formación de nuevos leucotrienos.^{1, 5, 16, 19-21}
2. Incrementa la secreción de las mucosas, lo cual empeora el proceso normal de limpieza de la vía aérea y favorece la formación de tapones de moco.^{1, 10}
3. Edema de mucosa causado por aumento de la permeabilidad vascular.¹
4. Broncoconstricción, lo que puede llevar a una hipertrofia del músculo liso de la vía aérea.^{1, 5, 16, 19-21}

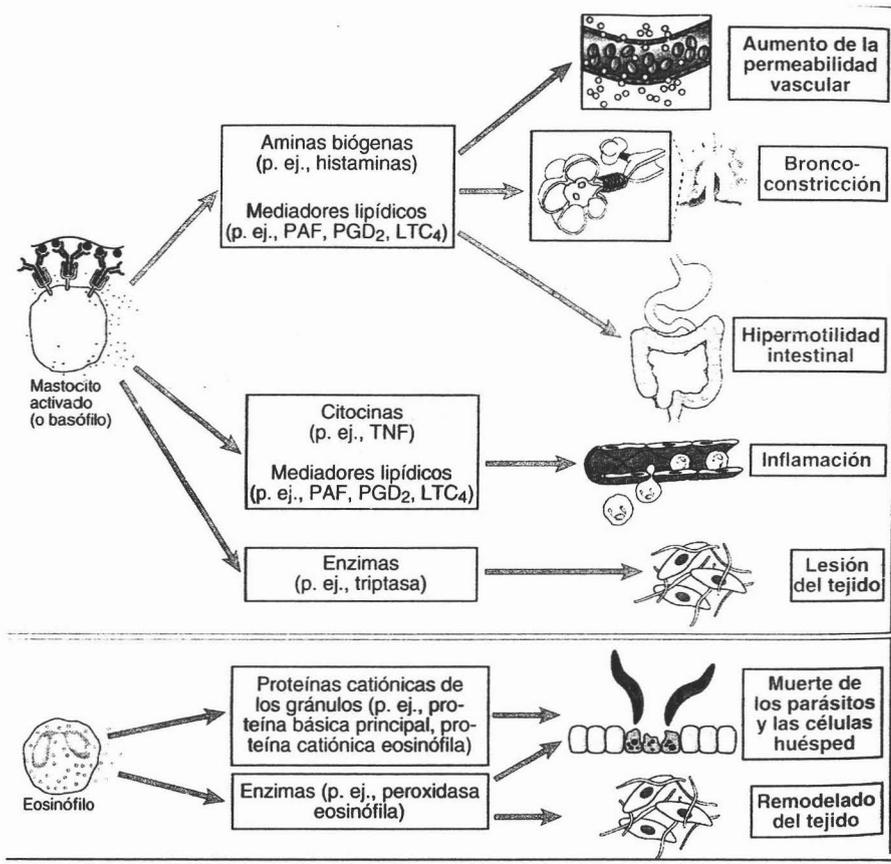


Fig. 5.1

CAPÍTULO 6: Sustancias que intervienen en la síntesis de los metabolitos del ácido araquidónico

Muchas de las fases de la biosíntesis de los metabolitos del ácido araquidónico mencionadas anteriormente pueden ser inhibidas por fármacos suministrados a nuestra conveniencia. La inhibición de la fosfolipasa A₂ disminuye la liberación de ácido graso precursor y con ello, la síntesis de todos los metabolitos derivados. La fosfolipasa A₂ es activada por calcio y calmodulina, por lo tanto, puede ser inhibida por medicamentos que disminuyan la disponibilidad de estos iones.^{1-6, 11, 17, 18}

Los glucocorticoides son potentes agentes antiinflamatorios, pueden actuar disminuyendo la producción de genes específicos, como COX₂, los genes que codifican citocinas proinflamatorias (como IL₁ y TNF α) y la sintasa del óxido nítrico (iNOS). Los glucocorticoides también incrementan la expresión de los genes que codifican potentes proteínas antiinflamatorias, como anexinas (lipocortinas). La lipocortina 1 modula la liberación de fosfolipasa A₂ y la expresión de COX₂, mientras que no sucede así con la COX₁.^{1, 6, 11, 17, 18}

Se han estudiado clínicamente varios compuestos antiinflamatorios que actúan uniéndose a receptores de LT₄.^{1-4, 16, 19-21} La dexametasona ejerce su efecto antiinflamatorio a través de la inhibición selectiva de la COX₂.^{1, 2}

Por lo tanto, a mayor tamaño molecular, el fármaco tendrá menor actividad sobre COX₁, aumentando la selectividad por COX₂.^{2,11}

Basándose en el conocimiento de una isoforma constitutiva y otra inducible, de ciclooxigenasas, la investigación farmacológica se centró en la búsqueda de fármacos que actuaran exclusivamente sobre la enzima inducible, para así no afectar los procesos fisiológicos regulados por la COX constitutiva. Los fármacos en cuestión tienen ventajas terapéuticas netas en comparación con los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos por que COX₂ es predominante en los sitios de inflamación, sin embargo en el tubo digestivo existe de forma constitutiva, así que los fármacos selectivos de la COX₂ presentan efectos adversos.^{2,11}

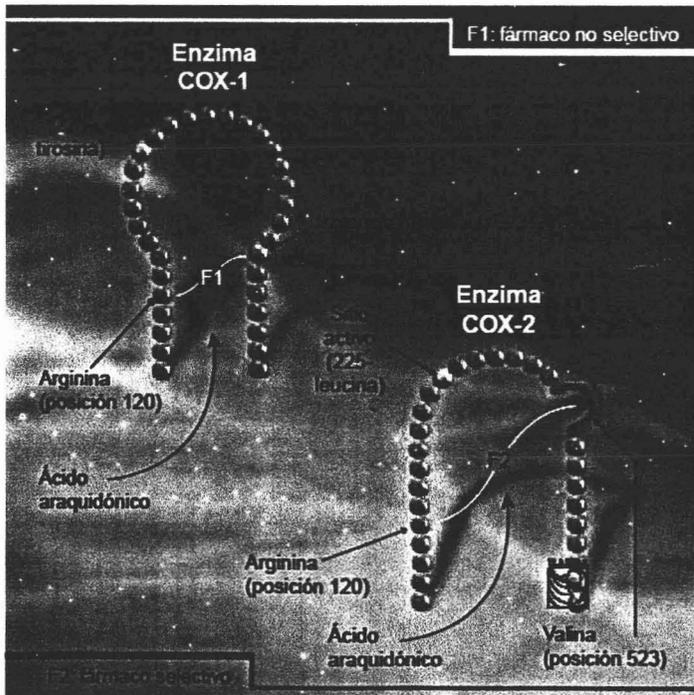


Fig.6.2

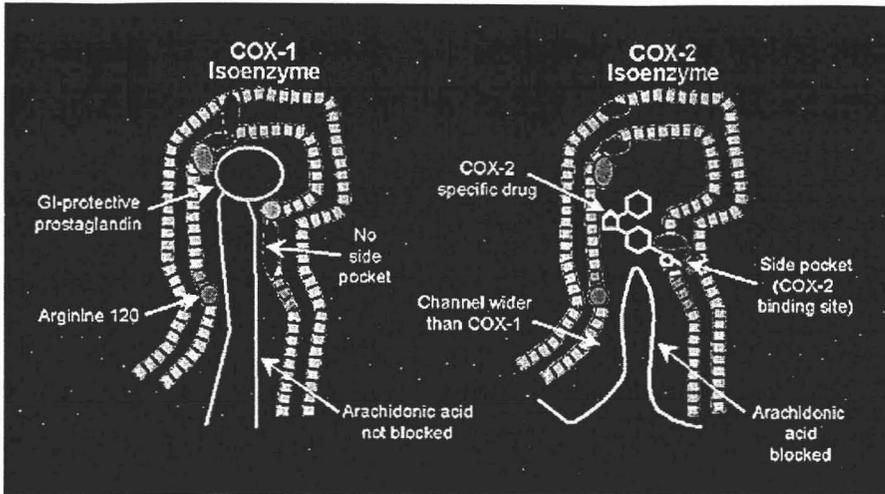


Fig.6.3

La aspirina inhibe indiscriminadamente las dos ciclooxigenasas mediante la acetilación irreversible de un residuo de serina específico, que a su vez bloquea el acceso del ácido graso sustrato (p.ej. AA) al lugar activo. Otros AINEs, como la indometacina o el ibuprofeno, inhiben las ciclooxigenasas al competir por el araquidonato. Por tanto, inhiben también la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, la 5-LO no es afectada por estos agentes antiinflamatorios. ^{1, 2, 5, 11, 16-19}

La utilidad clínica de la aspirina en los pacientes expuestos a una trombosis coronaria se debe en gran parte a su capacidad para inhibir la síntesis del TXA₂. El óxido nítrico, al igual que la PGI₂, actúa también como vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. ^{1, 2, 4}

El suministro de indometacina o sulfasalactina inhibe la acción de la enzima 15- hidoxiprostaglandina deshidroxigenasa, que es responsable de la inhibición prostaglandinas. ^{1, 2, 4}

6.2. Inhibidores y antagonistas de los leucotrienos

Farmacológicamente hay varios caminos para bloquear la acción de los leucotrienos: ya sea inhibiendo su producción mediante el bloqueo de la 5-LO, o por acción inhibitoria de FLAP, o bloqueando sus receptores (antagonistas). Los antagonistas disponibles al momento, son aquellos dirigidos contra el único receptor que se ha demostrado un papel importante el asma: CysLT1, estos actúan por vía competitiva. Estos son: **pranlukast** y **montelukast**. Los bloqueadores, como **zafirlukast**, actúan como bloqueadores de la 5-LO. ^{2, 16}

6.3. Dieta

“Otro enfoque para manipular la respuesta inflamatoria ha sido la modificación del aporte y contenido de lípidos de la dieta mediante la utilización del aceite de pescado”.² Las variaciones en el metabolismo del ácido araquidónico pueden explicar algunos de los aspectos benéficos del consumo del aceite de pescado.⁹ El fundamento de este mecanismo es que los leucotrienos procedentes del aceite de pescado (p. ej. Ácido linoléico) son menos potentes que los que proceden del ácido araquidónico que existe en mayor parte de la grasa animal o vegetal. Los ácidos grasos del aceite de pescado actúan como sustratos pobres para la conversión de metabolitos activos de la ciclooxigenasa y en particular de la serie de la lipooxigenasa. La sustitución del ácido araquidónico en las zonas de almacenaje de la membrana, por fosfolípidos mediante los derivados del aceite de pescado de la dieta da lugar a un cambio en la formación de leucotrienos inducida por agonistas hacia formas menos potentes. ^{1-4, 7, 8}

Se ha sugerido que el β - caroteno puede influir en la función de las células de inmunidad alterando la activación de la cascada del ácido

araquidónico, dado que es capaz de suprimir la generación de prostanoïdes en los tejidos que no contienen lípidos.⁸

Dado que la PGE₂, es un producto vasodilatador, está siendo estudiado como tratamiento de diversos trastornos circulatorios y algunas formas de PGE, que inhiben también la secreción gástrica, se utilizan en el tratamiento experimental de úlceras de estómago. La industria farmacéutica está trabajando para la obtención de análogos de las prostaglandinas de mayor duración.¹¹

El selenio también tiene un papel importante en la dieta como

1. Remover el exceso de peróxido de hidrógeno y los peróxidos orgánicos, lo que disminuye la producción de citoquinas y la adhesión molecular.⁸
2. Modulación de las vías de síntesis de eicosanoides, predominando la producción de tromboxanos y prostaglandinas sobre la de los leucotrienos y prostaciclina cuando existe deficiencia de Se.⁸
3. Sobre regulación de la expresión de l receptor de IL-2, mejorando la respuesta de las células inmunes, en particular los linfocitos.⁸
4. Protección de la liberación del DNA mediador de daño de las citoquinas inflamatorias e inmunosupresivas.⁸
5. Regulación del estado redox, resultando en la inhibición del crecimiento y la apoptosis de las células neoplásicas.⁸

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Conclusiones

Para comprender el mecanismo de acción de los analgésicos y antiinflamatorios, el odontólogo debe conocer el ciclo del ácido araquidónico y tener en cuenta las funciones fisiológicas que desempeñan los eicosanoides en otras partes del organismo, dado que la acción de los AINEs es sistémica. El conocimiento inadecuado de estos mecanismos puede hacer peligrar la vida del paciente comprometido sistémicamente. Por lo que considero se debe poner especial atención en el aprendizaje e integración de las materias de Patología general, Fisiología, Farmacología y Medicina bucal en lo que a este tema se refiere.

Sería casi imposible explicar cada uno de los procesos en los que intervienen los metabolitos del ácido araquidónico. La investigación se ha enfocado en encontrar medicamentos que actúen selectivamente en los órganos o tejidos que lo requieran. Actualmente se han logrado éxitos parciales y se han encontrado nuevas sustancias que han ido ampliando el panorama de la especificidad de las biomoléculas. Todo parece indicar que en un futuro se conocerá exactamente qué sustancia actúa sobre cuál tejido.

GLOSARIO

Ácidos grasos esenciales. Son ácidos grasos, provenientes de alimentos como cacahuate, aceite de linaza que es necesario consumir en la dieta, ya que nuestra capacidad de sintetizarlos es limitada.

Ácido araquidónico. Ácido graso esencial que se almacena en los fosfolípidos de la membrana celular de los leucocitos, principalmente los polimorfonucleares.

Alergeno. Antígeno que causa alergia (hipersensibilidad).

Antígeno. Cualquier molécula capaz de ser reconocida por un anticuerpo o receptor de célula T.

Cininas. Familia de polipéptidos liberados durante la respuesta inflamatoria, que incrementan la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso.

Edema. Tumefacción causada por acumulación de líquido en los tejidos

Eicosanoides. Los eicosanoides son derivados de ácidos grasos poliinsaturados de veinte átomos de carbono. También se les conoce como prostanooides debido a que se consideran derivados hipotéticos hidrocarbonados de prostano y trombano y a sus correspondientes ácidos prostanoico y trombanoico.

Estasis. Alteraciones en la estructura de la microvasculatura, que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas y los leucocitos.

Factor activador de plaquetas (PAF). Fosfolípido alquilado liberado por diferentes tipos celulares como mastocitos y basófilos, que tiene efectos inmunorreguladores sobre linfocitos y monocitos, además causan agregación y degranulación plaquetaria.

Leucotrienos (LT). Son moléculas potentes reguladoras de la permeabilidad vascular, quimiotácticas de los leucocitos, vasoconstrictores de músculo liso y bronquiolos.

Lipoxina (LX). Metabolito proveniente del ácido araquidónico que regulan la extensión de la inflamación.

Prostaglandina (PG). Metabolito del ácido araquidónico que aumentan la permeabilidad vascular, producen broncoconstricción y, son mediadoras del dolor y la fiebre durante la inflamación.

Sistema del complemento. Grupo de proteínas séricas productoras de moléculas efectoras de la inflamación, fagocitosis y lisis celular.

Quimiocinas. Familia de citocinas que inducen de forma selectiva la quimiotaxis y la activación de leucocitos. También desempeñan papeles importantes en la angiogénesis y la cicatrización de las heridas.

Quimiotaxis. Es la locomoción leucocitaria orientada según un gradiente químico.

Tomboxano (TX). Metabolito proveniente del ácido araquidónico, se sintetiza en conjunto con las prostaglandinas, es agregante plaquetario y vasoconstrictor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cotran, Ramzi S., Kumar, Vinay, Collins, Tucker. Patología Estructural y funcional de Robbins. 6ª ed. México: Mc Graw Hill- Interamericana, 2000, pp. 56-78, 83, 84, 778, 781
2. Hardman, Joel G., Limbird, Lee E. Goodman and Gilman: Las Bases farmacológicas de la Terapéutica, 10ª ed, México, Mc-Graw-Hill, 2001, vol. 1, pp. 679- 738.
3. Margnani, Ricardo Aníbal, Inmunología e Inmunoquímica. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica- Panamericana, 1996. pp. 440-449
4. Mathews, Christopher K., van Holde, K.E., Ahern Kevin G. Bioquímica, 3ª ed, Madrid: editorial Addison Wesley, 2002. pp. 738, 781-786
5. Guyton, A.C., Hall, John E. Tratado de fisiología médica. 10ª ed. México: Mc Graw Hill- Interamericana, 2001. pp. 224, 357, 662, 481, 505, 1002-1004, 1015
6. Abbas, Kabul A, Andrew H. Lichtman. Inmunología Celular y Molecular. 5ª ed. Madrid: McGraw Hill, 2003. pp. 431-432
7. K. Murray, Robert, A. Mayes, Peter, Granner, Daryl K., Rodwell, Victor W. Bioquímica de Harper. 15ª ed. México: Editorial Manual Moderno, 2000, pp. 187, 170, 188, 189, 190, 198, 199, 293, 294, 295

8. Huges, David A., Darlington, L. Gail, Bendich, Adriane. Diet and Human Immune Function. Totowa: Humana Press, 2004. pp. 9, 69, 160, 176, 220, 222, 226, 346.
9. Mendoza Fernández, María Azucena. Eicosanoides: su función en la inflamación. <http://www.monografias.com>. Hallado en: <http://www.monografias/trabajos11/eico/eico.shtml>
10. Roitt, Ivan M., Delves, Peter J. Inmunología, fundamentos. 3ª ed. Buenos Aires: editorial Médica Panamericana, 2003. pp 15, 282, 283, 286
11. Artículo de fondo: Inflamación: Más allá de la cascada del ácido araquidónico. ILADIBA, 2003; 17: 2: 9-17
12. Bandeira- Melo, Christianne, T Bozza, Patricia, Weller, Peter F. Molecular Mechanisms in Allergy and Clinical Immunology: The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function. J Allergy Clin Immunol 2002;109:393-400
13. García ML, Schuster A. New perspectives for asthma treatment: Antileukotriene drugs. Pediatr Allergy Immunol. 1999; 10: 77-88.
14. Yokomizo, T., Izumi T., Chang, K., Takaiwa, Y., Shimizu, T. A G-protein coupled receptor for leukotriene B₄ that mediates chemotaxis. Nature 1997; 137: 620-624

15. Voet, Donald, Voet, Judith. Bioquímica. Barcelona: Editorial Omega, 1992, pp 704-711
16. Serhan, Charles N., Nan Chiang. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entrée for resolomics. Rheumatic Diseases Clinics of North America; publicación periódica en línea, 2004, febrero, hallado en: <http://www.mdconsult.com>
17. N. V. Chandrasekharan, Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos, Nathan K. Evanson, Joshua Tomsik, Terry S. Elton, and Daniel L. Simmons. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression, Proc Natl Acad Sci, oct 2002; 99; 21: 13926–13931.
18. Senior, Kathryn. Homing in on COX-3—the elusive target of paracetamol. The Lancet Neurology, nov. 2002; 1: 7:
19. Bermúdez Urrutia, Carmen. Artículo de revisión: Antileucotrienos. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas; nov. 2000; 9; 6: 200- 205
20. Loe DW, Alquist KC, Delhi RG, Cole SPC. Multidrug resistant protein (MRP) mediated transport of leukotriene C₄ and chemotherapeutic agents in membrane vesicles: demonstration of glutathione-dependent vincristine transport, J Biol Chem 1996; 271: 96: 575-82

21. Middleton, E Jr., Ellis EF, Yuniginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busee WW. Antileukotriene drugs in the treatment of asthma. *Allergy Principles and Practice*, 1998. 1;5

ANEXOS

- Fig. 1.1** <http://www.inet.uni2.dk/~iirrh/IIR/IIRinfl.htm>
- Fig. 2.1** Abbas, Kabul A, Andrew H. Lichtman. *Inmunología Celular y Molecular*. 5ª ed. Madrid: McGraw Hill, 2003. pp. 440
- Fig. 3.1** <http://www.haverford.edu/chem/Scarrow/SLO>
- Fig. 4.1** <http://www.employees.csbsju.edu/.../cyclooxygenasearach.htm>
- Fig. 4.2** http://www.atom.ik-pan.krakow.pl/.../broclawik/main_en.html
- Fig. 5.1** Abbas, Kabul A, Andrew H. Lichtman. *Inmunología Celular y Molecular*. 5ª ed. Madrid: McGraw Hill, 2003. pp. 442
- Fig. 6.1** <http://www.ibp.cz/labs/LC/fig2.html>
www.ibp.cz/labs/LC/fig2.html
- Fig. 6.2** Artículo de fondo: Inflamación: Más allá de la cascada del ácido araquidónico. *ILADIBA*, 2003; 17: 2: 12
- Fig. 6.3.** <http://www.orthobluejournal.com/supp/0700/urb.asp>
- Tabla 4.1** K. Murray, Robert, A. Mayes, Peter, Granner, Daryl K., Rodwell, Victor W. *Bioquímica de Harper*. 15º ed. México: Editorial Manual Moderno, 2000, pp. 274
- Tabla 4.2** Cotran, Ramzi S., Kumar, Vinay, Collins, Tucker. *Patología Estructural y funcional de Robbins*. 6ª ed. México: Mc Graw Hill-Interamericana, 2000, pp. 75