PubliCE, (PubliCE) 2004

Monograph

Efectos de las Drogas Antiinflamatorias No Esteroides sobre los Músculos Esqueléticos

Ming-Chi Hung, Fu-An Chen y Chin-Hsien Hsu

RESUMEN

Las drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAIDs) pueden ser efectivas para calmar el dolor y la inflamación. Es sabido que la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) es el mecanismo principal para la eficacia de los NSAID. Los efectos de los NSAID no han sido determinados en el músculo esquelético. El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de los NSAID en ocho grupos de ratones Winstar. El grupo A fue el grupo control, el Grupo B no fue tratado con ninguna droga pero fue forzado a realizar ejercicios, los Grupos C al H fueron tratados intra peritonealmente con Fenoprofeno (Fen), Cetofeno (Ket), Indometacina (Ind), Acido Mefenamico (Mfa), Flurbiprofeno (Flu) e Ibuprofeno (Ibu), respectivamente. Para analizar las muestras de sangre recolectadas de la arteria intra peritoneal 30 minutos después de la administración de la droga con o sin ejercicio se utilizó un analizador Kodak Eaktachem DT60 II. Se extrajeron muestras de los músculos esqueléticos de las extremidades posteriores de cada ratón las cuales fueron sumergidas en una solución de formalin al 10% durante una semana. Luego de esto las muestras fueron seccionadas más suavemente y selladas con parafina, para luego ser cortadas en secciones de 5 µm. La coloración de las diferentes concentraciones musculares fueron derivadas con el método Mallory del ácido fosfotungtenico hematoxilin (Mallory PTAH) y fueron observadas con un Optiphot-2, Nikon, Tokio, Japón. En los animales medicados se observaron concentraciones en sangre significativamente mayores de LA, LDH, y CK y contracciones musculares de mayor duración. A partir de estos datos, se puede concluir que la reducción del dolor puede contribuir al incremento en la incidencia de lesiones musculares relacionadas con el deporte.

Palabras Clave: drogas antiinflamatorias no esteroides, ciclooxigenasa, prostaglandinas, acido láctico, lactato dehi

INTRODUCCION

La fuente de energía para la contracción muscular proviene del trifosfato de adenosina (ATP) presente en las miofibrillas. Una investigación realizada por Tackeuchi y otros estudiantes (1995) indicó que la Creatinquinasa (CK) cataliza el Fosfato de Creatina (CP) y la Adenosina Difosfato (ADP) durante la contracción muscular los cuales sintetizan Trifosfato de Adenosina (ATP). Por último este ATP sintetizado se vuelve una fuente de energía. Durante el ejercicio vigoroso, el ATP es depletado en grandes cantidades por lo cual los ATP sintetizados se vuelven insuficientes y la necesidad de este se cubre por medio de la Glucólisis. En un ambiente altamente oxigenado, los productos de la glucólisis son oxidados a Acetil CoA en la mitocondria liberado CO_2. El Acetil CoA es descompuesto en CO_2 y H. En condiciones anaeróbicas, el piruvato se combina con los iones H, con la catalización de la lactato dehidrogenasa, para formar ácido láctico (LA) el cual se acumula en los músculos. La formación de LA es un proceso normal en los músculos activos. Durante una carrera de larga duración, los músculos esqueléticos son la fuente principal de formación de La, el cual se produce durante la contracción muscular.

La formación de LA se relaciona con la escasez de oxígeno y con la fatiga. Belcastro y Bonen (1975) indicaron que la realización de ejercicios de moderada intensidad luego de la realización de ejercicios intensos puede reducir la consistencia del LA por medio de la reducción de la circulación sanguínea o por medio de la reducción de la actividad de la LDH, lo cual pospone la instalación de la fatiga y aumenta el tiempo de ejercicio. Cuando se realizan ejercicios vigorosos, la tasa de producción supera a la tasa de remoción, lo cual resulta en la acumulación de LA. Una contracción muscular de alta intensidad y de corta duración es la razón básica de la formación masiva de lactato, sin embargo la fuerza de los músculos declina a medida que se incrementa la predominancia en la formación de lactato. Demasiado lactato causará que el músculo se fatigue más fácilmente y como consecuencia disminuirá la cantidad de trabajo que se pueda realizar. Las miofibrillas musculares se degradan debido al sobre uso, lo cual deriva en que el atleta se lesione mientras se ejercita. Mientras tanto, la creatinquinasa (CK) presente en las células musculares se liberará hacia la sangre debido al cambio en la permeabilidad en las membranas celulares, causando un incremento en la concentración sanguínea de CK. Por lo tanto, la medición de LA, LDH y CK permitirá reconocer las condiciones musculares que favorecen la lesión.

Desde un punto de vista biológico, un programa para el entrenamiento de la fuerza debe tener un diseño razonable y debe ser implementado de manera tal que el cuerpo se acostumbre gradualmente al ejercicio, forzando a su vez al cuerpo a adaptarse a ejercicios más intensos. Por otro lado, este proceso produce lesiones si se realiza un entrenamiento inapropiado. Estas lesiones provocan que muchos deportistas terminen tempranamente sus carreras, observándose los efectos en su salud durante los años posteriores. De esta manera, el reconocimiento de estas lesiones es vital para la salud de los deportistas. Chen (1996) llevó a cabo un estudio con un grupo de estudiantes de la Universidad de Tokio y concluyó que las lesiones más frecuentemente reportadas eran las torceduras, los cortes, las fracturas y los desgarros de ligamentos. Las lesiones que se reportaron con menor frecuencia fueron las laceraciones musculares, las abrasiones, el lumbago, los desgarros y las dislocaciones. Las tres razones principales de lesión durante el ejercicio eran las destrezas no conocidas, y factores desconocidos e inevitables. Una aptitud física pobre es otro elemento potencial. Los entrenadores y los atletas con frecuencia descuidan el elemento de la pobre condición física, la cual puede ser causada por el sobreentrenamiento y por pequeñas lesiones.

El dolor causado por las lesiones relacionadas con el deporte se define como mínimo en su clasificación, el cual puede ser tratado por métodos físicos tales como el calor y el hielo, o mediante medicamentos tales como analgésicos adictivos, analgésicos no adictivos, medicamentos para la ansiedad, esteroides o drogas antiinflamatorias no esteroides. En general, los jugadores tienden a optar por la medicación debido a su conveniencia, especialmente los NAIDS. El fácil acceso, y los efectos inmediatos y obvios llevan a que los jugadores utilicen estas drogas en gran medida. Sin embargo, el dolor no desaparece después de que pasa el efecto de los NSAIDS. Esta desventaja trae a colación un tema que vale la pena discutir: ¿es posible que se produzca otra lesión muscular si el individuo se ejercita mientras esta consumiendo los medicamentos?.

Esta investigación considera a los NAIDS ms frecuentemente utilizados, tales como el Fenoprofeno (Fen), Cetoprofeno (Ket), Indometacina (Ind), ácido Mefenamico (Mfa), Flurbioprofeno (Flu) e Ibuprofeno (Ibu) como ejemplo de drogas antiinflamatorias, utilizando como muestra a ratones Wistar. Los pasos de esta investigación incluyen, forzar a los ratones a nadar durante 30 minutos como una forma de ejercicio aeróbico hasta el agotamiento, y luego extraer sangre de una arteria que pasa por debajo del estomago de los animales para evaluar las concentraciones de LA, LDH, CK y los bio datos relacionados con las lesiones musculares relacionadas con el deporte.

Medicamentos Relacionados

El nociceptor del dolor causado por las lesiones relacionadas con el deporte es un nociceptor quimiotensivo (CNC). Es el principal medio para la transferencia de Prostaglandinas (PG). Las Prostaglandinas son ácidos carboxílicos, y en base al reemplazo de cada anillo pueden ser divididas en A, B, C (a o ß-cetona no saturada), D, E (ß-hidroxi cetona) y F (1-3 diol). El compuesto principal es el ácido araquidónico (AA) el cual es un ácido graso no saturado en el carbono veinte.

Cuando un tejido se lesiona y se inflama, la membrana celular libera fosfolípidos que son catalizados a AA por una enzima llamada fosfolipasa A2. Algunos AA se oxidan hasta 5-HPETE por la enzima Lipooxigenasa formandose leucotrienos; el resto es catalizado por la ciclooxigenasa (COX) que oxida AA a PGG2 y a PGH2 que contiene endoperóxidos inestables. También pueden desarrollarse en prostanoides a través de varios tipos de enzimas. Raskin (1999) indicó que los NSAID son drogas antiinflamatorias muy efectivas, su uso principal es el tratamiento de la artritis reumatoidea (RA), la osteoartritis (OA), la artritis gotosa (GA), el lupus eritematoso sistémico, los desordenes músculo esqueléticos, etc. Geis (1999) consideró que la función de los NSAID era prevenir que la enzima COX sintetizara PG, por lo cual los NSAID tienen una acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Hla et al (1999) descubrieron que la enzima COX existe en la forma de dos isoenzimas, COX1 y COX2, cuya acción catalítica es determinada por la velocidad de síntesis de PG.

El método de producción es a través de receptores ligados a proteínas G localizados en las membranas plasmáticas, y los receptores nucleares. Geis (1999) cree que los efectos secundarios de los NSAID resultan de la limitación de la enzima

COX y la síntesis de COX1; mientras que las PG están relacionadas a la modulación de la actividad normal de las células (incluyendo la capacidad de protección de las GI); y que el CO_2 se produce principalmente en el área inflamada.

Efectos de los Antiinflamatorios

La inflamación es una acción necesaria del cuerpo huésped para tratar cualquier estimulación perniciosa que pueda ser amenazadora para la vida. Este proceso se caracteriza por producirse en cinco etapas: primero, las lesiones causan la liberación de transportadores químicos tales como Histamina, serotonina, bradiquinina (BK), leucoquininas, lisosomas, linfoquininas y PG; segundo, vasodilatación; tercero, incremento en la permeabilidad vascular e incremento en la extravasación; cuarto, migración, quimiotaxis, y fagocitosis de linfocitos, y quinto, proliferación de tejido conectivo. Las PG inducen la inflamación y liberación de BK que producen una reacción química con la histamina, reduciendo de esta manera la PG en el área inflamada, lo cual resulta beneficioso. Los NSAID reducen la inflamación y la tumefacción manteniendo la síntesis de PG a través de la enzima COX.

Analgésicos

La alta concentración de PG produce un incremento en la liberación de agentes químicos tales como la BK que estimulan a las fibras C, lo cual incrementa la sensación de dolor. La cercanía de fibras A con fibras de menor diámetro provoca la transferencia del impulso al núcleo del nervio para reducir la sensación de dolor. La BK estimula la formación y liberación de PG, lo cual es una forma de retroalimentación positiva. Los efectos de reducción del dolor de los NSAID son principalmente periféricos, y esto se debe a la reducción de la producción de PG en el área que rodea a la lesión para anular los mecanismos que causan la sensación de dolor.

Antipiréticos

La temperatura corporal se incrementa cuando los seres humanos están afiebrados; la estimulación que causa esto proviene de agentes pirógenos endógenos, tales como la acción química de las interleukinas sobre el hipotálamo el cual es el centro que controla la temperatura corporal. Los NSAID interfieren con los mecanismos de producción de calor sin disminuir la temperatura. Se cree que los NSAID tienen un efecto sobre el centro de producción de calor del hipotálamo, ubicado dentro del sistema nervioso central (CNS), sin embargo, nueva evidencia indica que los NSAID tienen poca influencia sobre este centro. La liberación de agentes pirógenos endógenos desde células activadas puede ser causada por varios mecanismos de estimulación; los NSAID por otra parte, restringen a las células activadas o suprimen la liberación de agentes pirógenos endógenos aportando agentes pirógenos exógenos. Una gran cantidad de evidencia sugiere que las funciones centrales de liberación de calor actúan como un antagonista a los agentes pirógenos y a los NSAID, compitiendo con los receptores del CNS o impidiendo que se sinteticen PG en el CNS.

Efectos Secundarios

La toxicidad de los NSAID proviene de la supresión de la enzima COX 1, y los efectos secundarios principales incluyen la reducción de la homeostasis restringiendo la agregación de plaquetas, la interferencia con la medicación antihipertensiva tal como los diuréticos o los β bloqueantes, y en algunos pacientes con enfermedad del hígado, la deshidratación, el fallo cardíaco o la cirrosis del hígado puede potencialmente causar el fallo renal. Además, el consumo de NSAID no solo daña la función protectora de las PG en el tracto gastrointestinal y las propiedades anti ácidas, sino que también resulta en la erosión y la ulceración del tracto gastrointestinal superior, lo que puede resultar en hemorragias y la perforación del tracto. Estos efectos secundarios pueden evitarse eligiendo los NSAID apropiados, tomando los NSAID con misoprotsol o omerprazole, o tomando medicamentos que contengan COX2.

DISEÑO Y METODOS DE INVESTIGACION

Sujetos

En esta investigación se eligieron como sujetos 48 ratones Wistar los cuales fueron divididos en 8 grupos; en el grupo A los ratones no fueron tratados con drogas y no realizaron ejercicio, en el grupo B los ratones fueron forzados a ejercitarse pero no fueron tratados con drogas, y los ratones de los grupos C, D, E, F, G y H, fueron tratados con diferentes drogas antes de que realizaran ejercicios; grupo C (Fenoprofeno, Fen), grupo D (Cetoprofeno, Ket), grupo E (Inodmetacina, Ind), grupo F (ácido Mefenamico, Mfa), grupo G (Flurbiprofeno, Flu) y grupo H (Ibuprofeno, Ibu). Cada grupo estaba compuesto de seis ratones (n=6). Excepto los ratones de los grupos A y B, los ratones de los otros grupos fueron inyectados con las drogas en la arteria de la cavidad inferior del abdomen. Media hora después, estos ratones fueron forzados a nadar

durante 30 minutos. Mas tarde, se extrajeron muestras de sangre de la arteria de la cavidad abdominal inferior, el suero fue obtenido por centrifugación, y el mismo fue diluido con una solución salina normal antes de realizar los análisis. También se extrajeron muestras de músculo esquelético con el propósito de realizar observaciones patológicas.

Análisis de la Sangre

Luego del ejercicio, se extrajeron muestras de sangre de 5 cc de cada grupo de ratones, utilizando la centrifugación para obtener el suero. El suero fue diluido con una solución salina normal y centrifugado a 700 rpm durante 10 minutos. El liquido fue colocado en el analizador Kodak Eaktachem DT 60 II, y luego las sustancias tales como el ácido láctico (LA), lactato dehidrogenasa (LDH) y creatinquinasa (CK) provistas por Victros Chemistry Co. fueron colocadas en el *slied* para realizar los análisis sanguíneos.

Observación Patológica de los Tejidos

Las muestras de músculos esqueléticos fueron extraídas de las extremidades traseras de los ratones de cada grupo y remojadas separadamente en una solución neutral al 10% de formalin. Una semana después, luego de haber cortado los bordes y de tratar las muestras con parafina, fueron cortadas en secciones de 5 μm con un RM 2145 Leica (German). Los investigadores adoptaron el método de tinción de Hematozylin & Eosin (H&E) para analizar estos tejidos musculares; luego, utilizaron el de tinción de method-Mallory phosphotungstic acid hematoxylin (Mallory PTAH) para observar las variaciones en las contracciones del tejido estriado de las fibras de músculos esqueléticos. Para evaluar las variaciones en los cambios de contracción se utilizó el Opticphot-2, Nikon que se fabrica en Tokio, Japón.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados del análisis de la sangre de cada grupo fueron: valores bioquímicos promedio del grupo A (no realizó ejercicio y no fue tratado con drogas): LA (5.9 U/L, P<0.001)?LDH (777 U/L, P<0.001)?CK (169 U/L, P<0.001); grupo B (ejercicio sin tratamiento con drogas); grupo C-H (tratamiento con drogas antes del ejercicio): LA (=7.1 U/L, P<0.001) LDH (=1414U/L, P<0.001)?CK (=195U/L, P<0.001), Tabla 1.

	LA (U/L)	LDH (U/L)	CK (U/L)
A (Nd/Ne)	5.9 ±2.1	777±155	99±45
B (Nd/e)	6.3±2.9	1206±246	169±97
C (Fen/e)	7.2±2.0	1546±1325	195
D (Ket/e)	7.1±2.3	1687±489	268±73
E (Ind/e)	9.3±2.1	1414±424	378
F (Mfa/e)	9.3±0.9	1384±694	294±49
G (Flu/e)	8.9±3.5	1939±603	786±342
H (Ibu/e)	11.3±2.5	1437±542	1580±125

Tabla 1. *Resultados de los análisis sanguíneos para el La, LDH y CK. Nota. Nd: sin tratamiento con drogas, Ne: no realizó ejercicio; e: ejercicio.*

Los resultados de la observación patológica de las secciones de tejido de músculo esquelético fueron: los ratones en el grupo A no tuvieron contracciones obvias de las fibras musculares, de manera que el nivel es normal, los ratones del grupo B exhibieron contracciones musculares, pero el nivel fue ligero, los ratones del grupo C-H (tratamiento con drogas antes del ejercicio) tuvieron músculos esqueléticos que se manifestaron con contracciones leves o tuvieron contracciones obvias, las fibras musculares incluso mostraron tumefacciones y lagrimas, por lo que los niveles de contracciones fueron, ligero, moderado y fuerte (Figuras 1-8).

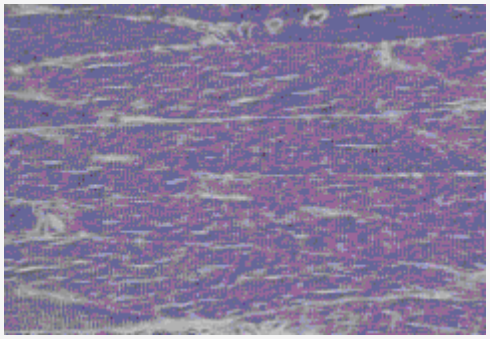


Figura 1. *Sección de tejido de los músculos esqueléticos de los ratones del grupo A (-).*

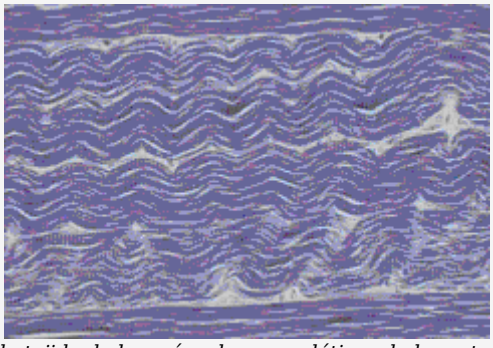


Figura 2. *Sección de tejido de los músculos esqueléticos de los ratones del grupo B (+).*

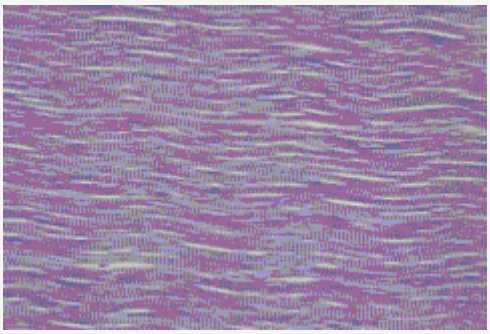


Figura 3. *Sección de tejido de los músculos esqueléticos de los ratones del grupo C (+).*

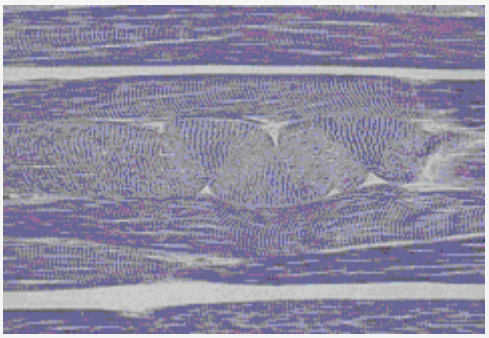


Figura 4. *Sección de tejido de los músculos esqueléticos de los ratones del grupo D (+).*

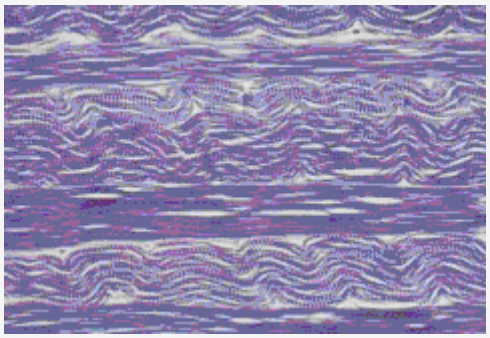


Figura 5. *Sección de tejido de los músculos esqueléticos de los ratones del grupo E (++).*

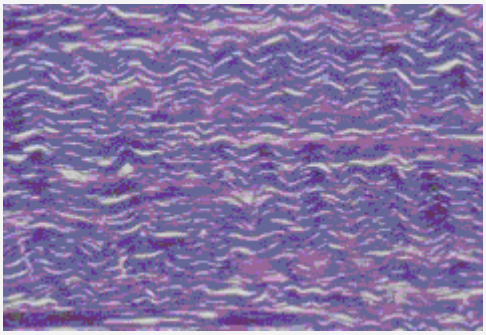


Figura 6. *Sección de tejido de los músculos esqueléticos de los ratones del grupo F (++).*

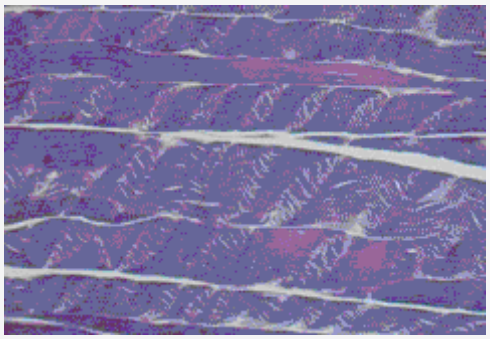


Figura 7. *Sección de tejido de los músculos esqueléticos de los ratones del grupo G (+++).*

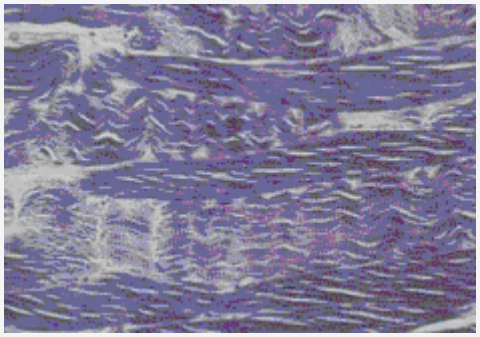


Figura 8. *Sección de tejido de los músculos esqueléticos de los ratones del grupo H (+++).*

Nota: Nivel de contracción muscular: (-) normal; (+) contracción ligera; (++) contracción moderada; (+++) contracción fuerte.

Los resultados de la investigación indican que los valores del grupo que ejercitó pero no fue tratado con drogas fueron mayores que los del grupo que no ejercitó ni fue tratado con drogas. Los valores de La, LDH y CK en cada grupo tratado con drogas fueron significativamente mayores que los de los grupos que no fueron tratados con droga. Luego de comparar estas secciones con otras se observó que los músculos esqueléticos de los grupos que fueron tratados con drogas tuvieron contracciones musculares mas fuertes, incluso algunos ratones mostraron cambios patológicos tales como tumefacción y lágrimas en sus músculos. Luego de la reducción el dolor por medio de la administración de NSAID, las células musculares en estos ratones utilizaron las vías anaeróbicas para la producción de energía debido al ejercicio vigoroso. Como se mencionó anteriormente, en condiciones anaeróbicas, el piruvato es catalizado por la LDH. Luego de la combinación con hidrógeno y la reducción a LA, los productos finales se acumulan en los músculos. Un tema de interés significativo es que la abundante producción de LA y el aumento en la LDH, provoca la aceleración del agotamiento y la necrosis de las células musculares y el incremento en la concentración de CK.

Sin embargo, las drogas, pueden contribuir a la habilidad del tejido nervioso de los ratones para disminuir el dolor muscular durante el ejercicio vigoroso. Las drogas pueden mejorar su rendimiento durante el ejercicio vigoroso, sin embargo, también pueden contribuir a incrementar el daño en las fibras musculares durante el ejercicio. Como se mencionó anteriormente, la superación de los límites biológicos durante el ejercicio es la causa principal de las lesiones relacionadas con el deporte. Por lo tanto, el consumo de NSAID para incrementar el rendimiento durante el ejercicio deber considerarse cuidadosamente. Sin embargo los NSAID pueden ser aceptados como una forma de tratar a corto plazo lesiones musculares provocadas por el ejercicio.

CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

Los sujetos fueron forzados a realizar ejercicios de alta intensidad y larga duración sin pausa luego de ser tratados con drogas. Esto no solo puede fácilmente causar un incremento en la producción de LA, sino que también puede derivar en fatiga muscular y en lesiones. Si estos sujetos tuvieran un descanso apropiado luego del ejercicio o realizaran ejercicios de moderada intensidad luego de realizar ejercicios de alta intensidad, se podría evitar la reincidencia de lesiones y mejorar el rendimiento.

REFERENCIAS

1. Belcastro, A. N. & Bonen, A (1975). Lactic acid removal rates during controlled and uncontrolled recovery exercise. *Journal of Applied Physiology, 39 (6), 932-936*
2. Chen, C. S (1996). Exercise injuries. *Civil Sports Seasonal Journal, 19 (1), 11-4*
3. Geis, G. S (1999). Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: What can we expect?. *Scandinavian Journal of Rheumatology Supplement, 109, 31-7*

4. Hla, T. Bishop-Bailey, D. Liu, C. H. Schaefers, H. J., & Trifan, O. C (1999). Cyclooxygenase-1 and -2 isoenzymes. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 31 (5), 551-7*
5. Raskin, J. B (1999). Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *American Journal of Medicine,106 (5B),12S-3S*
6. Takeuchi, T., Fujita, A., Ishii, T., Nishio, H., & Hata, F (1995). Necessity of newly synthesized ATP by creatine kinase for contraction of permeabilized longitudinal muscle preparations of rat proximal colon. *Journal of Pharmacology &Experimental Therapeutics,275 (1), 429-34*