

## TERAPEUTICA ANTI-INFLAMATORIA NO ESTEROIDEA<sup>1</sup>

### I

#### LA "RESPUESTA QUÍMICA" LOCAL DEL TEJIDO CONECTIVO EN LA INFLAMACION AGUDA

DR. SALVADOR FRANCO BROWDER<sup>2</sup>

EL PROCESO inflamatorio agudo es un complejo reaccional desencadenado en animales superiores por agentes inflamatorios viables o no viables cuyas manifestaciones locales están determinadas por alteraciones vasculares, linfáticas y tisulares.<sup>1</sup> Su expresión morfológica, sus mecanismos fisiopatológicos, su evolución hacia la necrosis y la aparición de los fenómenos que caracterizan la reparación y la recuperación tisular en el sitio del impacto obedecen a una serie de cambios en el nivel molecular que tienen una secuencia bien definida.

La "respuesta química" *in situ* del tejido conectivo en la inflamación aguda es muy compleja. Sin embargo, el comportamiento de tres macromoléculas —la colágena, los mucopolisacáridos

ácidos y las glucoproteínas— nos proporciona suficiente información para entender mejor los cambios morfológicos que sufre este tejido no sólo durante el proceso agudo sino también durante la recuperación y la reparación del daño.<sup>2</sup>

La participación de estas macromoléculas en la caracterización del fenómeno inflamatorio agudo es muy activa y además "simultánea", ya que sus funciones estructurales y metabólicas son dependientes entre sí para mantener la integridad morfológica y fisiológica del tejido conectivo. Entonces se puede afirmar que la "respuesta química" del tejido conectivo a la inflamación aguda es un fenómeno vital en cuya expresión morfológica participan los cambios que sufren estas macromoléculas. Estos cambios obedecen a un proceso que siempre tiene la siguiente secuencia de eventos:

1. El agente lesionante libera substan-

<sup>1</sup> Simposio presentado en la sesión ordinaria del 27 de abril de 1966.

<sup>2</sup> Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional.

cias que producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad capilar en el sitio afectado. 2. "Coágulos" de proteínas alteran la circulación capilar y linfática con lo que se establece una insuficiencia microcirculatoria. 3. Estos cambios producen isquemia o necrosis o ambas cosas.<sup>3</sup>

En el proceso inflamatorio la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad capilar son fundamentalmente debidas a la acción de sustancias endógenas liberadas en el sitio lesionado. Dos de estas sustancias han sido identificadas como serotonina e histamina.<sup>4-6</sup>

Los estudios realizados con el microscopio electrónico sobre la acción de estas aminas vasoactivas han permitido observar la aparición de "poros" de 0.1 a 0.8  $\mu$  de ancho en el endotelio de capilares que tienen un diámetro mayor de 7  $\mu$ . Estas "aberturas", por donde escapa líquido plasmático hacia el exterior del vaso han sido demostradas únicamente en el lado venoso del capilar.<sup>7, 8</sup> Estas observaciones realizadas en un modelo experimental diseñado con un propósito definido, no necesariamente están expresando con fidelidad lo que acontece *in vivo* cuando existe daño celular inflamatorio. Sin embargo, las propiedades farmacológicas y la acción fisiológica de la serotonina y de la histamina —ambas endógena y exógena<sup>9</sup>— sugieren que estos hallazgos experimentales son congruentes con el comportamiento de una zona de inflamación en la etapa inicial.

Los cambios moleculares que se producen en el sitio inflamado y alrededor

de él no sólo caracterizan morfológicamente la fase aguda de la inflamación sino que además influyen en la velocidad de reparación del daño y en la capacidad de recuperación de las células diferenciadas que caracterizan al tejido lesionado. Estos cambios se refieren a modificaciones en la concentración de sustancias que normalmente existen en el sitio del impacto; a alteraciones en la velocidad de recambio de ciertas macromoléculas —colágena, mucopolisacáridos ácidos y glucoproteínas entre otras— y a la presencia en cantidades apreciables de compuestos que normalmente no existen en el sitio afectado.

Los cambios mencionados influyen directa y decisivamente sobre la integridad anatómica y fisiológica del tejido conectivo y dependen de múltiples factores entre los que destaca la capacidad funcional de la microcirculación sanguínea y linfática de la zona inflamada, al parecer determinada por el tipo y "actividad" del agente lesionante.<sup>10</sup>

El bloqueo de la microcirculación interrumpe la continuidad biológica entre el sitio lesionado y la circulación general. Esto impide que exista un buen intercambio metabólico en esa región lo que favorece la acumulación local de sustancias colagenolíticas y de otros elementos necrosantes que participan activamente en la expresión morfológica y en la evolución del episodio inflamatorio agudo.

Las etapas iniciales de este proceso están caracterizadas por una importante pérdida de mucopolisacáridos ácidos y de colágena-insoluble en el sitio de la

lesión. Estas sustancias son reemplazadas por glucoproteínas que contienen una pequeña cantidad de ácido siálico. Ahora bien, si la circulación linfática y sanguínea se mantiene funcionalmente útil, la pérdida de colágena-insoluble disminuye y aumenta la cantidad de glucoproteínas que a su vez tienen un mayor contenido de ácido siálico.<sup>11</sup> Estos hechos sugieren "contaminación" con sustancias procedentes del plasma y una reducción en la "respuesta química" de la inflamación, fenómenos que tal vez puedan influir favorablemente en la reparación del daño.

Resulta obvio, entonces, que las diferencias que se puedan identificar en la inflamación aguda producida por agentes de diverso tipo son esencialmente morfológicas y no químicas, ya que en las etapas iniciales de este proceso la pérdida de mucopolisacáridos ácidos, la de colágena-insoluble y el aumento de las glucoproteínas en el sitio de la lesión son hallazgos constantes e independientes del carácter del agente lesionante.<sup>12</sup> Esto constituye uno de los aspectos más importantes de la "respuesta química" local del tejido conectivo en la inflamación aguda.

Para estudiar experimentalmente algunos de estos cambios hemos utilizado, entre otros métodos, los liberadores de aminas vasoactivas en la rata.

Si a este animal se le administra por vía endovenosa o intraperitoneal un energético liberador de histamina y de serotoninina —la reactividad de las dos cepas de laboratorio más comunes, Wistar y Sprague Dawley, es muy semejante— se produce una violenta

reacción inflamatoria en varios órganos capaz de evolucionar hacia la necrosis, hacia la reparación o hacia la recuperación dependiente de la gravedad del daño la cual está controlada por las condiciones del experimento.

El liberador de histamina que empleamos fue la polimixina B por vía intraperitoneal en dosis de 2.0 a 0.5 mg. por kg. de peso. Los animales fueron sacrificados 7 hs. después de la inyección cuando buscamos alteraciones del tracto gastrointestinal, y cuando hicimos observaciones en el aparato cardiovascular se sacrificaban 24 hs. después de la administración de la polimixina B.

Los hallazgos macroscópicos en estómago fueron los siguientes: edema, erosión de la mucosa y hemorragias.<sup>13</sup> La extensión y profundidad de las lesiones gástricas estuvo en relación directa con la dosis empleada (Fig. 1). Microscópicamente en la porción basal de estas lesiones agudas encontramos

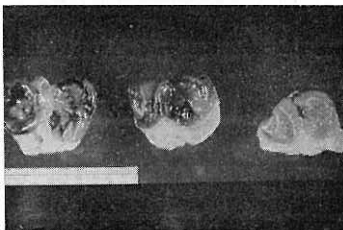


Fig. 1. Inflamación y necrosis aguda de la porción glandular del estómago de ratas tratadas con 1 mg/kg de peso de polimixina B por vía intraperitoneal (extrema izquierda) y con 1.5 mg/kg de peso (centro). Ambos animales fueron sacrificados 7 hs. después de la inyección. Estómago normal de rata no tratada en la extrema derecha.

una típica reacción inflamatoria con infiltración polimorfonuclear y edema que se extendían hasta la capa muscular del estómago.



FIG. 2. Material positivo al ácido per-yódico Schiff en pared vascular, sarcolemas y tejido conectivo perivascular de miocardio que seguramente corresponde a glucoproteínas. Animal sacrificado 30 minutos después de la inyección de polimixina B de 1.5 mg/kg de peso por vía intraperitoneal.

En corazón encontramos lesiones necróticas con patrón electrocardiográfico de infarto y trastornos del ritmo 24 hs. después de la inyección.<sup>14</sup> Al hacer el estudio microscópico del miocardio

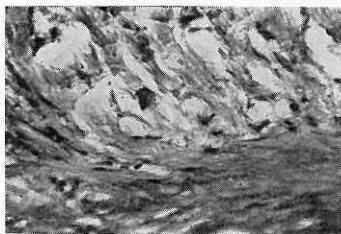


FIG. 3. El azul de toluidina revela en miocardio una zona de metacromasia (esquina inferior derecha) probablemente debida a glucoproteínas con alto contenido de ácido siálico. Animal sacrificado 30 minutos después de una inyección intraperitoneal de 1.5 mg/kg de peso de polimixina B.

en diversas etapas de la lesión obtuvimos la siguiente información: en los primeros 30 minutos que siguieron a la inyección sólo pudimos observar alteraciones histoquímicas que sugerían la presencia de gran cantidad de glucoproteínas y escasa cantidad de mucopolisacáridos ácidos (Figs. 2, 3). Estos hallazgos se confirmaron por medio de determinaciones químicas directas de estas macromoléculas.<sup>15</sup> Cuando el animal es sacrificado a las 2 hs., ya encontramos elementos morfológicos que caracterizan a la inflamación aguda (Fig. 4).

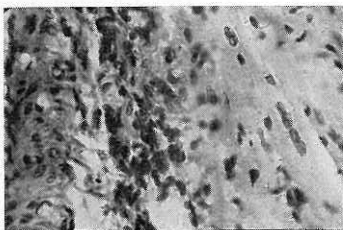


FIG. 4. Foco perivascular de células inflamatorias en miocardio. Animal sacrificado 2 hs. después de la administración de 1.5 mg/kg de peso de polimixina B por vía intraperitoneal.

En otras palabras, los cambios en el nivel molecular son más precoces que la aparición de alteraciones morfológicas las cuales obviamente dependen de la "respuesta química" local. Y ésta, indiscutiblemente es la que determina —en ausencia de otros procesos patológicos— la evolución del proceso inflamatorio agudo hacia la necrosis, hacia la reparación o hacia la recuperación.

## REFERENCIAS

1. Menkin, V.: *Inflammation and diseases of connective tissues A*. En: Mills, L. C. y Moyer, J. H. Philadelphia. Eds. W. B. Saunders Co. 1961.
2. Franco-Browder, S. y Figueroa, G.: *Algunos nuevos conceptos sobre la inflamación aguda*. Arch. Inst. Cardiol. 35: 858, 1965.
3. Benkin, V.: *The biology of inflammation*. Science. 123: 111, 1960.
4. Feldberg, W.: *The role of mediators in the inflammatory response*. Internat. Arch. Allergi. 8: 15, 1956.
5. Spector, W. G.: *Substances which affect capillary permeability*. Pharm. Rev. 10: 475, 1958.
6. Masson, G. M. C., Corcoran, A. C. y Franco-Browder, S.: *Mechanism of arterial pressure response to histamine liberators*. Am. J. Physiol. 195: 407, 1958.
7. Majno, G. y Palade, G. E.: *Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopy study*. J. Biophys. Biochem. Cytol. 11: 571, 1961.
8. Majno, G., Palade, G. E. y Schoeff, G. I.: *Studies on inflammation. II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree: a topographic study*. J. Biophys. Biochem. Cytol. 11: 607, 1961.
9. Franco-Browder, S.: *Lesiones tisulares inducidas por serotonina (5-Hidroxi-triptamina)*. Algunas consideraciones clínicas y experimentales. Acta Médica. En prensa.
10. Houck, J. C.: *Chemistry of inflammation*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 105: 765, 1963.
11. Houck, J. C., Jacob, R. A., DeAngelo, L. y Vickers, K.: *The inhibition of inflammation and acceleration of tissue repair by cartilage powder*. Surgery. 51: 632, 1962.
12. Houck, J. C., DeAngelo, L. y Jacob, R. A.: *The dermal chemical response to alkali injury*. Surgery. 51: 503, 1962.
13. Franco-Browder, S., Masson, G. M. C. y Corcoran, A. C.: *Induction of acute gastric lesions by histamine liberators in rats*. J. Allergy. 30: 1, 1959.
14. Franco-Browder, S., Gorodezky, M., Aceves, S. y Guerrero, M.: *Myocardial infarct-like lesions produced by histamine liberators in rats*. Preliminary report. Am. Heart J. 60: 545, 1960.
15. Franco-Browder, S.: *Observaciones no publicadas*.

## II

INVESTIGACION SOBRE NUEVOS COMPUESTOS DE EFECTOS ANTI-INFLAMATORIOS<sup>1</sup>DR. CHARLES A. WINTER<sup>2</sup>

LA INFLAMACIÓN es una respuesta relativamente inespecífica de los tejidos a un estímulo irritativo: en consecuencia, un medicamento antiinflamatorio no constituye un tratamiento

verdaderamente específico para las enfermedades en que se emplea. Podemos hacer fácilmente ensayos sobre la actividad antiinflamatoria en el laboratorio de farmacología, pero ensayar compuestos para determinar un efecto específico sobre cualquiera de las enfermedades reumáticas es una finalidad que pertenece todavía al futuro. En nuestro laboratorio nos atenemos prin-

<sup>1</sup> Trabajo presentado en el Simposio sobre "Terapia antiinflamatoria no esteroidea", en la sesión ordinaria del 27 de abril de 1967.

<sup>2</sup> Merck Sharp & Dohme Research Laboratories. West Point, Penn., U.S.A.

principalmente a los resultados del ensayo de inhibición del granuloma y a una prueba de inhibición del edema producido en una pata de rata por la inyección de carragaen. Recientemente hemos añadido otra prueba importante, a saber, la inhibición de la artritis provocada en las ratas por la inyección de un coadyuvante incompleto de Freund.

donde se ha comparado la acción de la indometacina con la de un esteroide antiinflamatorio. Los dos compuestos inhibieron la formación del granuloma, pero el esteroide suprimió parcialmente el aumento de peso corporal, en tanto que las ratas tratadas con indometacina aumentaron normalmente. Este dato indica que la indometacina probablemente no tiene los efectos so-

TABLA I  
INHIBICION DEL GRANULOMA, CON DEXAMETASONA  
Y CON INDOMETACINA

| <i>Medicamento</i> | <i>Dosis diaria</i> | <i>Peso corporal</i> |                | <i>Supra-<br/>renales</i> | <i>Timo</i> | <i>Peso del<br/>granuloma<br/>desechado</i> |
|--------------------|---------------------|----------------------|----------------|---------------------------|-------------|---------------------------------------------|
|                    | mg./kg.             | <i>Inicial</i>       | <i>Aumento</i> |                           |             |                                             |
| Testigos           | —                   | 143                  | 54             | 35.3                      | 491         | 61                                          |
| Indometacina       | 0.133               | 144                  | 55             | 33.8                      | 534         | 49                                          |
|                    | 0.4                 | 142                  | 58             | 37.7                      | 571         | 39                                          |
|                    | 1.2                 | 144                  | 62             | 41.2                      | 530         | 36                                          |
| Dexametasona       | 0.003               | 141                  | 39             | 29.7                      | 307         | 39                                          |
|                    | 0.009               | 141                  | 30             | 22.0                      | 134         | 26                                          |
|                    | 0.027               | 144                  | 11             | 18.2                      | —           | 23                                          |

Parece existir una buena correlación entre los resultados obtenidos por medio de estos procedimientos y la utilidad de los compuestos en la clínica. En la prueba de inhibición del granuloma, se implanta una pelotilla de algodón debajo de la piel y allí se deja durante una semana, aproximadamente; este método fue ideado originalmente por Meier, Schuler y Desaulles.<sup>1</sup> Nuestra modificación se describió en un trabajo publicado.<sup>2</sup>

Hay diferencias importantes entre los resultados obtenidos con la indometacina y con un esteroide en esa prueba. Esto puede apreciarse en la Tabla 1,

bre el metabolismo de las proteínas que son características de los esteroides suprarrenocorticales. La supresión del aumento de peso y la formación de granuloma, son por tanto, mecanismos distintos.

El esteroide también produjo una atrofia parcial de las glándulas suprarrenales de las ratas y una involución del timo. La indometacina no causa ninguno de estos dos fenómenos. Los resultados indican que la indometacina produjo la inhibición del granuloma sin actuar a través del eje hipofisario-suprarrenal, o sin tener efecto tóxico en las ratas. La ausencia de toxicidad

de la indometacina en estas dosis se confirmó ulteriormente en pruebas de toxicidad crónica, y la acción del compuesto sin intervención del eje hipofisario suprarrenal también se comprobó mediante experimentos en ratas suprarrenalectomizadas.<sup>3</sup>

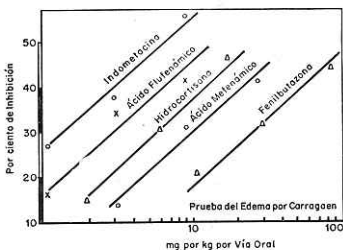


FIGURA 1

El edema producido en la pata de la rata por inyección de un agente flogístico se ha empleado asimismo ampliamente para probar la actividad antiinflamatoria. En la Figura 1, aparece la potencia considerable de la indometacina en la inhibición del edema por carragaen. Todos los compuestos empleados en este experimento fueron agentes antiinflamatorios activos, pero ninguno de los demás fue tan potente como la indometacina. En la Figura 2 se observa una comparación similar de las curvas de regresión obtenida con la representación gráfica del efecto en función de las dosis de los compuestos expresadas logarítmicamente en la prueba de inhibición del granuloma. Aquí también se observa que la indometacina es más potente que la hidrocortisona, la fenilbutazona o la aspirina.

Como hemos señalado en otro lugar,<sup>4</sup> la indometacina, dentro de los límites posológicos que hemos utilizado en estos experimentos, es inactiva frente al edema provocado en la pata de la rata por inyección de formol o serotonina, y sólo ligeramente activa contra la inflamación provocada por levadura o albúmina de huevo. Por tanto, no es un agente antiinflamatorio general.

Una tercera clase de método para investigar los efectos de la indometacina es un tipo relativamente nuevo de ensayo que implica la producción de una artritis experimental en animales. Para provocar esta enfermedad, se inyecta una pequeña cantidad de gérmenes del género *Mycobacterium* muertos, suspendidos en aceite, bajo la piel de la cola de la rata, animal que es sumamente sensible a esa inyección. En unos 10 a 12 días, se desarrolla bastante repentinamente una poliartritis, junto con lesiones en diversas partes del organismo. El gran volumen de la pata inflamada sirve para medir fácilmente la importancia cuantitativa de la in-

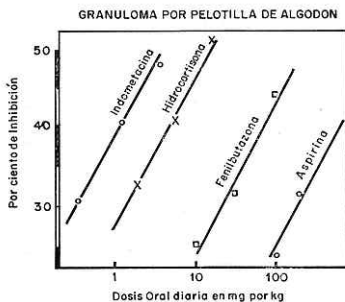


FIGURA 2

tensidad de la afección y los efectos de los medicamentos. El volumen de la pata puede medirse fácilmente por los métodos empleados para medir el volumen del edema en el ensayo con carragaen.

En la Figura 3 se presenta el efecto del tratamiento con indometacina de es pata artrítica inflamada. En este ex-

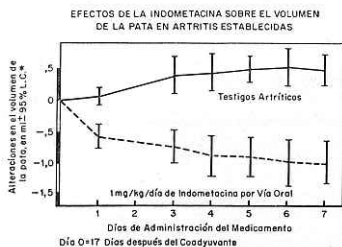


FIGURA 3

\* L.C. = Límites de confianza.

perimento, se dividieron en dos grupos 18 ratas con artritis similar a la que acaba de mostrarse. Un grupo recibió indometacina por vía oral en una sola dosis de 1 mg/kg al día, en tanto que el otro grupo no recibió tratamiento alguno. El experimento se inició 17 días después de la inyección del coadyuvante; puede verse que bajo la influencia del medicamento, las patas inflamadas por la artritis comenzaron a mejorar inmediatamente, y que el cambio ya era significativo estadísticamente después del primer día.

Puede demostrarse un efecto antiartrítico similar en estos animales si se comienza a dar el medicamento el mismo día que se inyecta el coadyuvante. En ese caso, la intensidad de la afección se reduce notablemente cuando finalmente aparece. La reducción del volumen de la pata, como aparece en la Figura 4, está relacionada con la dosis logarítmica del medicamento, y se pueden obtener efectos significativos con dosis aun de 0.1 mg/kg/día. Las mediciones que aparecen en esta figura se hicieron 16 días después de la inyección de coadyuvante, y unos 6 días después de haber aparecido por primera vez los signos de inflamación en estos animales. La fenilbutazona y la

aspirina tienen efectos similares, pero se necesitan dosis considerablemente más altas que las de la indometacina. Glenn<sup>5</sup> ha descrito una de las alteraciones biológicas que aparecen en las ratas inyectadas con coadyuvante. Esta alteración consiste en el desarrollo de una proteína anormal en el plasma sanguíneo, que se determina en un nefelómetro después de tratar el plasma con calor moderado (56° C durante 30 minutos) en una solución muy diluida. Este tipo de proteína aparece también

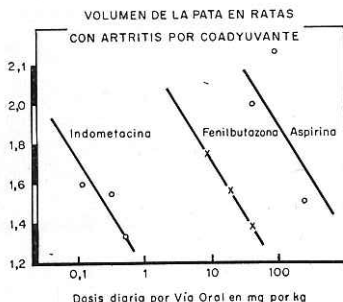


FIGURA 4

aspirina tienen efectos similares, pero se necesitan dosis considerablemente más altas que las de la indometacina.

Glenn<sup>5</sup> ha descrito una de las alteraciones biológicas que aparecen en las ratas inyectadas con coadyuvante. Esta alteración consiste en el desarrollo de una proteína anormal en el plasma sanguíneo, que se determina en un nefelómetro después de tratar el plasma con calor moderado (56° C durante 30 minutos) en una solución muy diluida. Este tipo de proteína aparece también

en otras condiciones de "stress" inflamatorio, por lo que Glen se ha referido a los valores que se leen en el nefelómetro como "unidades de inflamación". La Figura 5 muestra el efecto de dosis

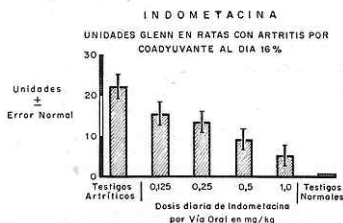


FIGURA 5

diarias de indometacina por vía oral sobre estas "unidades de inflamación" o "unidades de Glenn". Algunos autores han descrito otras alteraciones de la proteína plasmática en el curso de la artritis por coadyuvante en las ratas; algunas de estas alteraciones se parecen a las que se han observado en seres humanos artríticos. La naturaleza y la importancia de estas reacciones bioquímicas son objeto de estudio intensivo en muchos laboratorios de diversos países. Mizushima ha demostrado<sup>6</sup> que

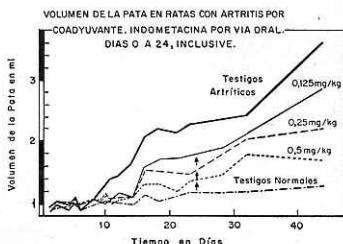


FIGURA 6

la indometacina y otros medicamentos antiinflamatorios protegen a varias proteínas contra la coagulación por el calor.

En la Figura 6 aparece un efecto sorprendente de la indometacina en el tratamiento de la artritis producida por el coadyuvante. En este experimento, se administraron dosis graduadas durante los 24 primeros días después de la inyección del coadyuvante. No se administró ningún otro medicamento después del punto indicado por las flechas, pero en ningún caso hubo una recidiva de la enfermedad. Los animales que habían recibido indometacina continuaron en mejores condiciones que los testigos después de haberse suprimido el medicamento. De hecho, las ratas que recibieron las dos dosis más altas inclusive aumentaron su ventaja sobre las ratas no tratadas durante los 20 días de observación después de suspender el medicamento. No hay pruebas de que este efecto pueda deberse a la presencia sostenida de la indometacina; los estudios de excreción muestran que la indometacina no permanece en el organismo en cantidad apreciable durante más de muy pocos días: en realidad, la vida media del medicamento es únicamente de unas 4 horas.<sup>7</sup>

Otra característica prominente de la acción farmacológica de la indometacina es su actividad antipirética. La indometacina tiene la propiedad de reducir la fiebre producida por una gran variedad de agentes, como la muestra la Figura 7, que ilustra el efecto del medicamento en la fiebre producida por pirógenos bacterianos, por inyección de levadura de cerveza en

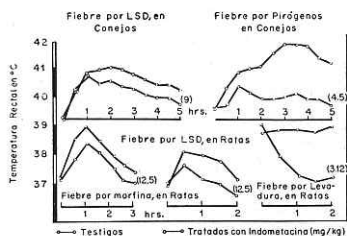


FIGURA 7

ratas, por la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-25) y la fiebre producida en las ratas por dosis pequeñas de morfina.

Hemos escogido la fiebre producida por levadura en las ratas como base para determinar curvas de respuesta a las dosis para hacer comparaciones entre compuestos. La figura 8 ilustra la clase de comparaciones que pueden hacerse. La potencia antipirética de la indometacina es notable. Es aproximadamente 9 veces más potente que la aminopirina, que es uno de los agentes antipiréticos más activos que se conocen hasta ahora.

Otro aspecto importante de la acción de la indometacina es su actividad analgésica. El efecto analgésico de

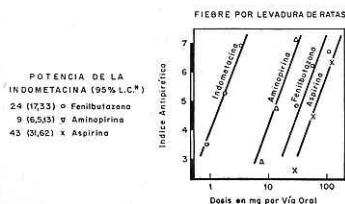


FIGURA 8

\* L.C. = Límites de confianza.

la indometacina es cualitativamente como el de los compuestos afines a la aspirina, más que como el de la morfina. La actividad analgésica de la indometacina puede demostrarse fácilmente mediante nuestra modificación<sup>8</sup> del procedimiento de Randall-Selitto.<sup>9, 10</sup> En esta prueba, obtuvimos una medida de la presión necesaria para provocar una respuesta de "chillido" de la rata cuando se aplicaba presión sobre la pata en determinadas condiciones bien definidas. Una pata se hace especialmente sensible a la presión produciendo en ella un estado inflamatorio mediante la inyección de levadura de cerveza dentro de los tejidos subplantares.

En este procedimiento se distingue claramente entre analgésicos narcóticos y no narcóticos. Si se miden los umbrales tanto en una pata inflamada como en una normal, se encuentra que los narcóticos elevan el umbral en ambas patas, mientras los no narcóticos elevan el umbral en la pata inflamada pero no en la normal. En la Figura 9,

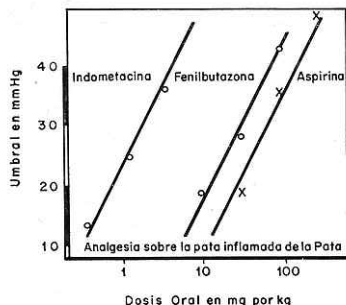


FIGURA 9

se ilustra la clase de respuesta a la dosis que se obtiene en la pata inflamada. Es claro que conforme a este criterio la indometacina es un agente analgésico bastante activo. No obstante, no eleva en lo absoluto el umbral de una pata no inflamada, como la hace la morfina.

Otra diferencia entre la indometacina y la morfina es la que se muestra en la Figura 10, donde aparece una

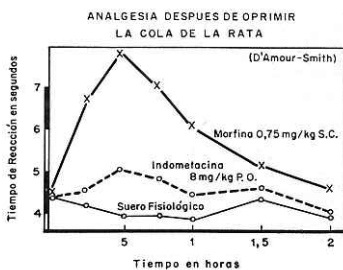


FIGURA 10

prueba que mide el tiempo de reacción de los animales a un estímulo térmico, como lo describieron originalmente Hardy, Wolff y sus colaboradores, adaptado a la rata por D'Amour y Smith. Se trata de una prueba analgésica que responde únicamente a compuestos de la clase de narcóticos que forman hábito. La indometacina no pertenece a esa clase de compuestos.

En las pruebas farmacológicas donde es activa la indometacina, hemos practicado ensayos en los que se ha comparado directamente este medicamento, por lo que respecta a potencia, con otros compuestos, inclusive la fenilbutazona. Las potencias de la indo-

tacina en relación con la fenilbutazona son, aproximadamente (Tabla 2), las siguientes: en la prueba de inhibición del granuloma, 85 veces; en el ensayo de edema producido por carragaen, 20

TABLA 2  
POTENCIA DE LA INDOMETACINA  
EN RELACION CON LA DE  
LA FENILBUTAZONA

| Prueba                   | Especie | Potencia |
|--------------------------|---------|----------|
| Inhibición del granuloma | rata    | 85       |
| Edema por carragaen      | rata    | 20       |
| Artritis por coadyuvante | rata    | 100      |
| Antipirético             | rata    | 10       |
| Antipirético             | conejo  | 20       |
| Analgésico               | rata    | 15       |

veces; en la artritis producida por el coadyuvante, 100 veces; como antipirético, 10 veces en ratas o 20 veces en conejos, y como analgésico, 15 veces. Estas cifras de potencia son diferentes de las registradas en el hombre. Los datos clínicos de que se dispone actualmente, según mi interpretación, indican que la indometacina es no más de 3 a 4 veces más potente que la fenilbutazona en el hombre, a base de miligramo por miligramo al día. No es extraño que los medicamentos presenten diferentes proporciones de potencia en especies diferentes, aunque la explicación de esto no siempre sea evidente. En el caso de la indometacina, es claro que en el hombre se metaboliza de manera diferente de la que presenta en cualquiera de las diversas especies que se utilizan comúnmente en el laboratorio.<sup>11</sup> Además, la vida media del medicamento es dos veces más prolongada en la rata que en el hombre.<sup>7</sup> Esta es una situación muy diferente de la que

se encuentra con la fenilbutazona, que persiste en el plasma humano durante varios días.<sup>12</sup>

En resumen, la indometacina, cuando se compara con otros agentes antiinflamatorios conocidos, posee una potencia notable en pruebas que comprenden la formación de granuloma, el edema producido por carrageen y la artritis provocada por el coadyuvante en las ratas. Su potencia como agente antipirético y analgésico moderado es igualmente notable. Por otra parte, su actividad analgésica no se compara con la de los analgésicos narcóticos de la clase de la morfina, y la indometacina es inactiva en pruebas que de manera peculiar determinan la respuesta a los narcóticos. Por tanto, el empleo de la indometacina en estados clínicos que presentan inflamación de tipo agudo o crónico está ampliamente justificado por las observaciones farmacológicas.

## REFERENCIAS

1. Meier, R.; Schuler, W. y Desaulles, P.: *Experientia*. 6: 469, 1950.
2. Winter, C. A. y Porter, C. C.: *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.*, 46: 515, 1957.
3. Winter, C. A.; Risley, E. A. y Nuss, G. W.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 141: 369, 1963.
4. Winter, C. A.: *Proc. Inter. Sympos. Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs. Excerpta Med. Inter. Congress Series* No. 82: 190, 1965.
5. Glenn, E. M.; Gray, J. y Kooyers, W.: *Am. J. Vet. Res.* 26: 1195, 1965.
6. Mizushima, Y.: *Lancet* I: 169, 1965.
7. Hucker, H. B.; Zachei, A. G.; Cox, S. V.; Brodie, D. A. y Cantwell, N. H. R.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*
8. Randall, L. O. y Selitto, J. J.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 111: 409, 1957.
9. Winter, C. A. y Flataker, L.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 148: 373, 1965.
10. Winter, C. A. y Flataker, L.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 150: 165, 1965.
11. Harman, R. E.; Meisinger, M.A.P.; Davis, G. E. y Kuehl, F. A., hijo: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 143: 215, 1964.
12. Burns, J. J.; Rose, R. K.; Chenkin, T.; Goldman, A.; Schultert, A. y Brodie, B. B.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 109: 346, 1953.

## III

### INVESTIGACION BASICA CON COMPUESTOS DE EFECTOS ANTI-INFLAMATORIOS<sup>1</sup>

DR. F. DELBARRE<sup>2</sup>

ES INDUDABLE que desde el descubrimiento de la fenilbutazona, la indometacina es el medicamento más

interesante que se ha ofrecido a los reumatólogos.

Actualmente ya es posible evaluarlo desde el punto de vista experimental y en el dominio de la aplicación clínica. Al parecer no todos los agentes antiinflamatorios ejercen los mismos efec-

<sup>1</sup> Trabajo presentado en el Simposio sobre "Terapia antiinflamatoria no esteroidea" en la sesión ordinaria del 27 de abril de 1966.

<sup>2</sup> Hospital Cochin. París, Francia.

tos ni tienen las mismas indicaciones, y además existen respuestas específicas que la patología experimental puede ayudar a descubrir.

Hemos realizado un estudio experimental del producto y compararemos sus resultados con los de un estudio en más de 300 enfermos.

#### ESTUDIOS EXPERIMENTALES

La inflamación provocada es la suma de varios procesos que pueden explorarse por medio de pruebas específicas, a las que hemos sometido la indometacina para compararla con otros agentes antiinflamatorios.

##### 1. *La fase inicial de la inflamación y las pruebas del edema plantar en la rata.*

Con la prueba del edema plantar se investiga la reacción edematosa, la dilatación arteriolar y la proliferación celular precoz después de la inyección subplantar de un agente irritante.

La Tabla 1 muestra que la reacción a la bradiquinina, la ovalbúmina y el dextran no se modifica, y que es franco el efecto que producen el caolín y el carragaen sobre el edema. La dosis de 1 mg/kg ejerce un efecto preventivo altamente significativo con un regresión de 31% de la reacción en comparación con los testigos, y los efectos son una función lineal de las dosis de indometacina.

En las mismas condiciones, la prednisona tiene un efecto antiedematoso que es función lineal de las dosis de 2 a 18 mg/kg por vía oral, y la fenilbutazona ofrece un efecto lineal con las

dosis comprendidas entre 10 y 90 mg/kg.

El ácido acetilsalicílico tiene un efecto lineal en dosis comprendidas entre 33 y 900 mg/kg.

Como las líneas de regresión correspondientes a estos diversos productos son paralelas entre sí, podemos calcular la potencia relativa de la indometacina con respecto a otros agentes antiinflamatorios.

La indometacina tiene un efecto antiedematoso que es de 0,96 a 30,41 veces menos importante que el de la deltacortisona; la aspirina tiene un efecto antiedematoso de 1,14 a 107,5 veces menos intenso que el de la prednisona; el de la fenilbutazona es de 2,39 a 12,89 veces menos importante que el de la prednisona.

En cuanto al edema provocado por el carragaen, el efecto antiedematoso es comparable al de la fenilbutazona y muy superior al de la aspirina.

##### 2. *Fenómenos celulares tardíos investigados mediante la prueba del gránulo de ivalón.*

Con la prueba del gránulo de ivalón se investigan los fenómenos celulares tardíos y la proliferación de fibroblastos en un gránulo introducido bajo la piel del dorso de una rata.

La indometacina, en dosis de 5 mg/kg al día por vía oral durante los ocho días del experimento, redujo la proliferación en un 44%, porcentaje altamente significativo. (Tabla 2) La aspirina (50 mg/kg por vía oral) y la fenilbutazona (90 mg/kg) no tuvieron un efecto significativo, pero la predni-

# EFECTOS DE LA INDOMETACINA SOBRE EL EDEMA PLANTAR DE LA RATA

| Edemas            | d                       | Testigos           | Indometacina                             | Efecto/dosis                                  |
|-------------------|-------------------------|--------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Serotonina        | m $\pm$ tsm             | 0                  | 1 mg.<br>58.30 $\pm$ 20.18<br>(+)<br>24% | 3<br>9 mg.<br>58.50 $\pm$ 22.46<br>(+)<br>24% |
|                   | R                       |                    | 16%                                      | N.S.                                          |
|                   | d                       | Testigos           | 3 mg.<br>16.70 $\pm$ 10.92               | 9 mg.<br>18.20 $\pm$ 14.36                    |
| Bradiquinina      | m $\pm$ tsm<br>p = 0.01 | 22.10 $\pm$ 10.17  | 16.70 $\pm$ 7.93                         | N.S.                                          |
|                   | R                       | 24%                | 24%                                      | 18%                                           |
| Alfaquimotripsina | m $\pm$ tsm             | Testigos           | 3 mg.<br>99.20 $\pm$ 20.15<br>4%         | 9 mg.<br>100.90 $\pm$ 19.34<br>3%             |
|                   | R                       | 103.70 $\pm$ 17.87 | 29%                                      | N.S.                                          |
|                   | d                       | Testigos           | 6 mg.<br>116.60 $\pm$ 10.95              | 18 mg.<br>110.80 $\pm$ 7.08                   |
| Ovalbúmina        | m $\pm$ tsm<br>p = 0.01 | 106.20 $\pm$ 15.96 | 110.60 $\pm$ 14.40                       | N.S.                                          |
|                   | R                       | negative           | negative                                 | negative                                      |
| Dextran           | m $\pm$ tsm             | Testigos           | 6 mg.<br>83.30 $\pm$ 16.44               | 18 mg.<br>92.80 $\pm$ 18.58                   |
|                   | p = 0.01                | 83.00 $\pm$ 10.85  | 78.20 $\pm$ 14.14                        | N.S.                                          |
|                   | R                       | 6%                 | negative                                 | negative                                      |
| Carragaen         | m $\pm$ tsm             | Testigos           | 3 mg.<br>61.30 $\pm$ 17.52<br>(+)<br>32% | 9 mg.<br>57.70 $\pm$ 20.25<br>(+)<br>40%      |
|                   | p = 0.01                | 90.80 $\pm$ 21.09  | 62.60 $\pm$ 11.05<br>(+)<br>31%          | b = 5.48 $\pm$ 3.41<br>++                     |
|                   | R                       |                    |                                          |                                               |
| Caolín            | m $\pm$ tsm             | Testigos           | 10 mg.<br>92.2 $\pm$ 27.66<br>(+)<br>30% | 20 mg.<br>76.8 $\pm$ 35.10<br>(+)<br>42%      |
|                   | p = 0.01                | 132.1 $\pm$ 15.66  | 105.52 $\pm$ 30.13<br>(+)<br>20%         | b = 8.96 $\pm$ 5.15<br>++                     |
|                   | R                       |                    |                                          |                                               |
| Formol            | m $\pm$ tsm             | Testigos           | 10 mg.<br>55.20 $\pm$ 29.44<br>31%       | 20 mg.<br>62.00 $\pm$ 18.82<br>22%            |
|                   | p = 0.01                | 80.00 $\pm$ 23.40  | 74.80 $\pm$ 24.28<br>6%                  | N.S.                                          |
|                   | R                       |                    |                                          |                                               |

R = % de regresión en relación con los testigos

m = promedio, tsm = desviación estándar

d = dosis en mg./kg. por vía oral

(+) = significativa para p = 0.05

(++) = significativa para p < 0.01

TABLA 2

| <i>Gránulo de ivalón</i>         | <i>Testigos</i>  | <i>Dosis I</i>   | <i>Dosis II</i>  | <i>Dosis III</i> |
|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Dosis en mg./kg. por<br>vía oral |                  | 2.5              | 5.0              |                  |
| <b>Indometacina</b>              |                  |                  |                  |                  |
| Número de gránulos               | 40               | 36               | 20               |                  |
| m $\pm$ tsm (p = 0.01)           | 15.65 $\pm$ 1.91 | 14.94 $\pm$ 1.68 | 8.80 $\pm$ 1.57  |                  |
| F                                |                  | 1 (N.S.)         | 40.61 (p = 0.01) |                  |
| % regresión/testigos             |                  | 4.5%             | 44%              |                  |
| Dosis en mg./kg. por<br>vía oral |                  | 1.0              | 3.0              | 9.0              |
| <b>Deltacortisona</b>            |                  |                  |                  |                  |
| Número de gránulos               | 40               | 40               | 40               | 40               |
| m $\pm$ tsm (p = 0.01)           | 18.42 $\pm$ 1.71 | 18.27 $\pm$ 1.52 | 15.32 $\pm$ 1.57 | 14.20 $\pm$ 1.00 |
| F                                |                  | 1 (N.S.)         | 12.94 (p = 0.01) | 32.80 (p = 0.01) |
| % de regresión/testigos          |                  | 1%               | 17%              | 23%              |
| Dosis en mg./kg. por<br>vía oral |                  | 10.0             | 30.0             | 90.0             |
| <b>Fenilbutazona</b>             |                  |                  |                  |                  |
| Número de gránulos               | 35               | 40               | 40               | 32               |
| m $\pm$ tsm (p = 0.01)           | 17.45 $\pm$ 1.85 | 16.92 $\pm$ 2.58 | 16.10 $\pm$ 1.41 | 15.90 $\pm$ 2.08 |
| F                                |                  | 1 (N.S.)         | 2.5 (N.S.)       | 2.3 (N.S.)       |
| % de regresión/testigos          |                  | 3%               | 8%               | 9%               |
| Dosis en mg./kg. por<br>vía oral |                  | 50.0             |                  |                  |
| <b>Aspirina</b>                  |                  |                  |                  |                  |
| Número de gránulos               | 20               | 20               |                  |                  |
| m $\pm$ tsm (p = 0.01)           | 24.35 $\pm$ 6.55 | 17.15 $\pm$ 2.57 |                  |                  |
| F                                |                  |                  |                  |                  |
| % de regresión/testigos          |                  |                  | no comparable    |                  |

En una dosis subtóxica de 150 mg./kg. por vía oral, la fenilbenzoquinona tiene un efecto antiflogístico significativo con un umbral de 5%, que produce un 14% de regresión en comparación con los testigos

TABLA 3

| <i>Granulomas por ca-<br/>rragaen después de<br/>8 días</i> |                     |                     |                     |                        |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
|                                                             | <i>Testigos</i>     | <i>Dosis I</i>      | <i>Dosis II</i>     | <i>Dosis III</i>       |
| Dosis en mg./kg. por<br>vía oral                            |                     | 1                   | Testigos            | 2                      |
| Número de granulomas                                        | 20                  | 40                  | 50                  | 60                     |
| m $\pm$ tsm (p = 0.01)                                      | 669.15 $\pm$ 133.16 | 603.72 $\pm$ 92.64  | 940.08 $\pm$ 115.56 | 762.10 $\pm$ 109.48    |
| F                                                           |                     | 1.25 (N.S.)         |                     | 19.44 (p = 0.01)       |
| % de regresión/testigos                                     |                     |                     |                     |                        |
| Dosis en mg./kg. por<br>vía oral                            |                     | 4                   | 8                   | 16                     |
| Número de granulomas                                        | 20                  | 20                  | 20                  | 20                     |
| m $\pm$ tsm (p = 0.01)                                      | 505.00 $\pm$ 88.00  | 479.00 $\pm$ 128.00 | 368.00 $\pm$ 91.00  | 307.00 $\pm$ 131.00    |
| F                                                           |                     | 1 (N.S.)<br>5%      | 1.97 (N.S.)<br>27%  | 5.26 (p = 0.01)<br>39% |
| % de regresión/testigos                                     |                     |                     |                     |                        |
| Dosis en mg./kg. por<br>vía oral                            |                     | 100                 |                     |                        |
| Número de granulomas                                        | 40                  | 39                  |                     |                        |
| m $\pm$ tsm (p = 0.01)                                      | 549.17 $\pm$ 97.03  | 511.00 $\pm$ 67.00  |                     |                        |
| F                                                           |                     | 1 (N.S.)<br>7%      |                     |                        |
| % de regresión/testigos                                     |                     |                     |                     |                        |
| Dosis en mg./kg. por<br>vía oral                            |                     | 100                 |                     |                        |
| Número de granulomas                                        | 20                  | 17                  |                     |                        |
| m $\pm$ tsm (p = 0.01)                                      | 588.90 $\pm$ 172.31 | 528.29 $\pm$ 177.21 |                     |                        |
| F                                                           |                     | 1 (N.S.)<br>10%     |                     |                        |
| % de regresión/testigos                                     |                     |                     |                     |                        |
| N.S. = No significativa.                                    |                     |                     |                     |                        |
| <i>Fenibulazona</i>                                         |                     |                     |                     |                        |
| <i>Aspirina</i>                                             |                     |                     |                     |                        |

TABLA 4

| <i>Prueba</i>                            | <i>Testigos</i>         | <i>Dosis I</i>   | <i>Dosis II</i>  | <i>Dosis III</i> |
|------------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Dosis en mg/kg por vía oral              |                         | 2.5              | 5.0              |                  |
| Gránulos de iva-lón                      | Número de gránulos      | 40               | 20               |                  |
|                                          | m ± tsm (p = 0.01)      | 15.65 ± 1.91     | 14.94 ± 1.68     | 8.80 ± 1.57      |
| Granuloma por carragen a las 24 horas    | F                       | 1 (N.S.)         | 40.61 (p = 0.01) |                  |
|                                          | % de regresión/testigos | 4.5%             | 44%              |                  |
| Dosis en mg/kg por vía oral              |                         | 0.5              | 1.0              | 2.0              |
| Granuloma por carragen a las 24 horas    | Número de ratas         | 20               | 20               | 20               |
|                                          | m ± tsm (p = 0.01)      | 311.70 ± 57.68   | 255.40 ± 33.98   | 261.90 ± 63.38   |
|                                          | F                       | No comparable    | 2.76 (N.S.)      | 227.25 ± 48.91   |
|                                          | % de regresión/testigos |                  | 16%              | 27%              |
| Dosis en mg/kg por vía oral              |                         | 1.0              |                  | 2.0              |
| Granuloma por carragen a los 8 días      | Número de ratas         | 20               | 50               | 60               |
|                                          | m ± tsm (p = 0.01)      | 669.15 ± 133.16  | 603.72 ± 92.64   | 940.08 ± 115.56  |
|                                          | F                       | 1.25 (N.S.)      |                  | 762.10 ± 109.48  |
|                                          | % de regresión/testigos | 10%              |                  | 19%              |
| Dosis en mg/kg por vía oral              |                         | 2.5              | 5.0              |                  |
| Poliartritis por Mycoplasma ar-thritidis | Número de ratas         | 10               | 10               | 10               |
|                                          | m ± tsm (p = 0.01)      | 8.80 ± 2.31      | 2.80 ± 1.67      | 3.70 ± 1.81      |
|                                          | F                       | 46.27 (p = 0.01) | 31.64 (p = 0.01) |                  |
|                                          | % de regresión/testigos | 68%              | 58%              |                  |

N.S. = No significativa.

sona inhibió la proliferación en función lineal de las dosis comprendidas entre 1 y 9 mg/kg.

En general, la indometacina inhibe la proliferación celular tardía de la inflamación, aunque en dosis cercanas a las tóxicas. Difiere de la aspirina y de la fenilbutazona, que son inactivas, y se asemeja a la prednisona, la cual parece, sin embargo, un poco menos activa que la indometacina.

3. *Acción de la indometacina sobre las fases terminales de la inflamación* (formación de colágeno; prueba del granuloma por carragaen).

La prueba del granuloma consiste en producir un granuloma por inyección subcutánea de un gel de carragaen. Al 8o. día se extirpa el granuloma, se seca y se pesa.

El ácido acetilsalicílico (100 mg/kg por vía oral) y la fenilbutazona (100 mg/kg por vía oral) no reducen el peso del granuloma ni la formación de colágeno. (Tabla 3) La prednisona es eficaz en dosis de 4 a 16 mg/kg por vía oral, en función lineal.

La dosis de 1 mg/kg de indometacina por vía oral se tolera bien (sin mortalidad alguna) pero es ineficaz. Una dosis de 2 mg/kg por vía oral produce un efecto altamente significativo pero con mortalidad de 10/70 y regresión de 19% en relación con los testigos.

En consecuencia, la indometacina inhibe la formación de colágeno en un foco inflamatorio. Este efecto es ponderalmente superior al de la prednisona y muy superior al de la fenilbuta-

zona y de los salicilatos, que prácticamente no tienen acción.

4. *Acción de la indometacina sobre los fenómenos de inflamación articular en su conjunto* (poliartritis experimental producida por *Mycoplasma arthritidis* en la rata).

Se proporcionan más detalles acerca de esta prueba, sobre la que tenemos gran experiencia (más de 10.000 casos), que nos recuerda en cierta medida lo que se observa en patología humana y que investiga el conjunto de fenómenos que caracterizan a la inflamación articular.

La prueba se realiza por inyección intraperitoneal de un exudado obtenido a partir de un linfosarcoma de Murphy. De 4 a 8 días después de la inyección aparecen focos de artritis que pueden contarse. El índice de artritis, al 8o. día, es inversamente proporcional al efecto antiinflamatorio de los medicamentos administrados a la rata después de inyectar el agente productor de artritis.

El ácido acetilsalicílico (50 mg/kg, al día, por vía oral), la fenilbutazona (100 mg/Kg) el ácido mefanámico (50 mg/kg), no reducen ni el número de focos artríticos ni su intensidad. Lo mismo ocurre con los medicamentos antiplúdicos. En cambio, las sales de oro son eficaces.

La indometacina, en dosis de 2, 5 y 5 mg/kg por vía oral, administrada durante los 8 días del experimento, redujo el número y la intensidad de los focos de artritis. Con 2,5 mg/kg, el número de focos artríticos por animal

fue de  $2,8 \pm 1,66$ , en comparación con  $8,8 \pm 2,31$  en los testigos lo que da una regresión de 68%, altamente significativa. (Tabla 4)

La prednisona tiene un poderoso efecto antiinflamatorio, que es función lineal de las dosis comprendidas entre 2 y 8 mg/kg. Con 4 mg/kg, el porcentaje de regresión, altamente significativo, es de 60%, es decir, comparable al que se obtiene con 2,5 mg/kg de indometacina. El ácido flufenámico es igualmente eficaz, pero en dosis diez veces más altas.

Por tanto, con la débil dosis de 2,5 mg/kg por vía oral, la indometacina ejerce un efecto significativo sobre los complejos fenómenos que caracterizan a la poliartritis experimental produci-

da por *Mycoplasma arthritidis* en la rata. Este efecto es comparable al de la prednisona, pero los salicilatos, la fenilbutazona y el ácido mefenámico son inactivos en esta prueba, aun en dosis altas.

Los resultados experimentales obtenidos con la indometacina, la prednisona, los salicilatos y la fenilbutazona, aparecen resumidos en la Tabla 5. Puede observarse el amplio radio de acción de la indometacina, que es igualmente eficaz sobre la proliferación celular tardía y la formación de colágeno que sobre la vasodilatación, el edema, la diapédesis y los fenómenos iniciales. El radio de acción es mucho más amplio que el de la fenilbutazona, cuya acción se limita a las fases iniciales.

TABLA 5  
CONCLUSIONES GENERALES SOBRE EL ESTUDIO EXPERIMENTAL  
DE LA INDOMETACINA

|                                                          | Indometacina | Deltacortisona | Fenilbutazona | Acido acetil-salicílico |
|----------------------------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------|
| I. Vasodilatación, edema y proliferación celular inicial |              |                |               |                         |
| Prueba de la "artritis"                                  |              |                |               |                         |
| Caolín                                                   | +            | +              | +             | —                       |
| Formol                                                   | +            | +              | +             | —                       |
| Ovalbúmina                                               | —            | —              | +             | +                       |
| Carragaen                                                | +            | +              | +             | +                       |
| Dextran                                                  | —            | —              | —             | +                       |
| Serotonina                                               | —            | —              | —             | +                       |
| II. Proliferación celular tardía                         |              |                |               |                         |
| Prueba del gránulo de ivalón                             | +            | +              | —             | —                       |
| III. Formación de colágeno                               |              |                |               |                         |
| Prueba del granuloma por carragaen                       | +            | +              | —             | —                       |
| IV. El fenómeno en su conjunto                           |              |                |               |                         |
| <i>Mycoplasma arthritidis</i>                            | +            | +              | —             | —                       |

TABLA 6

## TRATAMIENTO DE 219 ENFERMOS CON INDOMETACINA POR VIA ORAL

| Diagnóstico                     | Resulta-<br>dos no<br>interpre-<br>tables | Trata-<br>miento<br>suspen-<br>dido por<br>intole-<br>rancia | Fracaso | R e s u l t a d o s |        |                 |       |
|---------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------|---------------------|--------|-----------------|-------|
|                                 |                                           |                                                              |         | Regu-<br>lares      | Buenos | Exce-<br>lentes | Total |
| Artritis reumatoidea            | 8                                         | 13                                                           | 22      | 11                  | 25     | 15              | 94    |
| Espondiloartritis anquilosante  | 1                                         | —                                                            | 4       | 2                   | 10     | 16              | 33    |
| Reumatismo psoriásico           | 1                                         | 1                                                            | 1       | 3                   | 11     | 4               | 21    |
| Gota                            | —                                         | 1                                                            | 1       | 1                   | 8      | 7               | 18    |
| Coxartrosis                     | —                                         | 4                                                            | 2       | 1                   | 9      | 11              | 27    |
| Artrosis diversas               | 1                                         | —                                                            | 2       | —                   | 1      | —               | 4     |
| Ciáticas                        | —                                         | —                                                            | 3       | —                   | —      | —               | 3     |
| Meralgia parestésica            | —                                         | —                                                            | —       | —                   | —      | 1               | 1     |
| Síndrome oculouretrosinovial    | —                                         | —                                                            | 1       | —                   | 2      | 1               | 4     |
| Pseudopoliartritis rizomélica   | —                                         | —                                                            | 1       | —                   | —      | —               | 1     |
| Dermatomiositis                 | —                                         | —                                                            | —       | —                   | 1      | —               | 1     |
| Periarteritis nudosa            | —                                         | —                                                            | —       | —                   | 1      | —               | 1     |
| Artritis diversas               | —                                         | —                                                            | 1       | —                   | 3      | —               | 4     |
| Tendinitis                      | —                                         | 1                                                            | —       | —                   | —      | 1               | 2     |
| Periartrosis escapulo-humerales | —                                         | —                                                            | —       | —                   | 1      | —               | 1     |
| Epicondilitis                   | —                                         | —                                                            | 2       | —                   | —      | —               | 2     |
| Sarcoidosis                     | —                                         | —                                                            | 2       | —                   | —      | —               | 2     |
| Total                           | 11                                        | 20                                                           | 42      | 18                  | 72     | 56              | 219   |

Es comparable al de los corticoides, que sin embargo, únicamente son eficaces en dosis relativamente elevadas en las fases iniciales.

## ESTUDIO CLÍNICO

Esos resultados experimentales permiten comprender mejor la acción clínica de la indometacina, que obra sobre muy diversas enfermedades reumáticas con un margen de eficacia más amplio que el de los salicilatos y la fenilbutazona.

Hasta el 31 de diciembre de 1965 habíamos tratado 309 enfermos reumáticos, 219 por vía oral y 90 con supositorios de 100 mg.

Después de un estudio clínico y biológico, que en buena proporción de los

casos fue posible realizar con placebos, métodos "doblemente a ciegas" y pruebas objetivas como la algosimetría y la hodometría, hemos clasificado los resultados en *muy buenos* (curación clínica), *buenos* (reducción objetiva de los signos), *regulares* (resultados limitados, principalmente funcionales) y *nulos*.

*Vía oral.* En la Tabla 6 se resumen los resultados obtenidos con el tratamiento por vía oral. Al principio utilizamos comprimidos, pero sobre todo cápsulas con recubrimiento entérico, que se toleran mucho mejor.

*En la poliartrosis reumatoide* la indometacina no actúa más que como medicamento coadyuvante. Los buenos éxitos, indiscutibles y a veces interesantes, no son constantes. En este grupo fue

alta la proporción de intolerancias por la magnitud de las dosis necesarias para obtener un efecto útil.

La indometacina sólo tiene un efecto momentáneo y la recaída es rápida des-

nos resultados y solamente 11% de fracasos. La enfermedad responde casi constantemente y casi instantáneamente a la indometacina, cuya eficacia, en general, es del mismo orden que la de la fenilbutazona y en algunos casos nos ha parecido más notable. Ciertos enfermos prefieren la fenilbutazona, otros la indometacina, y la diferencia de respuesta a los dos productos puede ser un índice útil para las substitutiones, especialmente en casos de contraindicaciones o de intolerancia. La Figura 2 muestra la rapidez y la importancia de la acción, confirmada por pruebas precisas. La potencia de acción de la indometacina en la espondiloartritis anquilosante ofrece la gran ventaja de

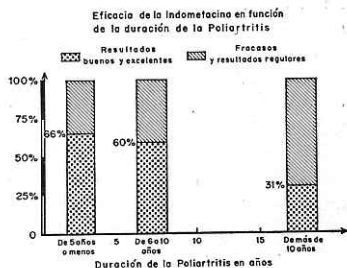


FIGURA 1

pués de la suspensión. Esa recaída puede ser intensa, pero no alcanza un estado de agravación como el que se observa después de suprimir los corticoides. Una ventaja de la indometacina es que facilita la supresión completa o parcial de la corticoterapia. Sin embargo, este resultado únicamente se obtiene en 1/4 de los casos (con supresión completa en 1/5 a 1/10 de los casos).

La Figura 1 muestra que los casos con menos de tres años de evolución son los más sensibles al medicamento (66% de buenos resultados); los casos con una evolución de 5 a 10 años también reciben una influencia favorable (60% de los casos), pero los éxitos son mucho más raros en los casos que tienen más de 10 años de duración (31% de éxitos).

En cambio, la *espondiloartritis anquilosante* es una de las indicaciones principales. Observamos 80% de buenos

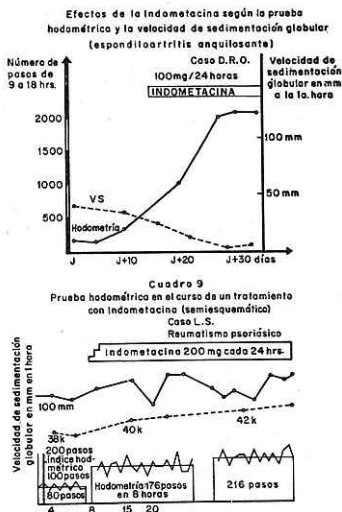


FIGURA 2

no utilizar sino dosis bajas (inferiores a 100 mg/kg), lo que significa una reducción importante de los fenómenos de intolerancia. Varios de nuestros pacientes se han estabilizado desde hace dos años con esas pequeñas dosis de indometacina.

*El reumatismo psoriásico* es otra indicación excelente. Tenemos 70% de buenos resultados y 81% de efectos interesantes. Se observa que la dermatosis regresa y desaparece, pero esto no ocurre más que al principio del tratamiento, y los ataques subsiguientes parecen ceder menos al medicamento. La artritis se mejora notablemente y en esta indicación la indometacina parece ser superior a la fenilbutazona, a los agentes antipalúdicos y aun a los corticosteroides.

*Los accesos de gota* se mejoran también notablemente con la indometacina. Tratamos 18 casos con 80% de resultados satisfactorios, eficacia comparable a la de la colchicina y la fenilbutazona. Algunos enfermos responden bien a los tres medicamentos, otros mejor a uno de ellos, lo cual, unido a su desigual tolerancia, ofrece una perspectiva interesante. La indometacina es eficaz en enfermos resistentes a la colchicina. No son indispensables las dosis altas que recomienda Smyth, y nosotros hemos obtenido buenos resultados con dosis menores. En cambio, hemos observado recaídas en enfermos bajo tratamiento "profiláctico" con 100 a 150 mg de indometacina cada 24 horas. Hemos confirmado que la indometacina no tiene acción uricosúrica (una ventaja sobre la fenilbutazona, en caso de un acceso en un litiasis).

*En la coxartrosis* (mal coxal senil) nos ha sorprendido observar que constituye ésta una de las mejores indicaciones de la indometacina. El medicamento obra por acción antiflogística sobre las exacerbaciones inflamatorias que marcan la evolución del reumatismo degenerativo, y también por un efecto analgésico directo que hemos demostrado en el ratón por medio de la prueba de Siegmund con la fenilbenzoquinona.

Según Lichfield y Wilcoxon, la dosis eficaz media es de 1,83 mg/kg para la indometacina, en tanto que es de 30 mg/kg para el piramidón, de 96 mg/kg para la aspirina y de 123 mg/kg para el ácido flufenámico.

En 27 enfermos de coxartrosis tratados, tuvimos 20 resultados buenos, y la mayoría de nuestros pacientes sintieron un alivio mucho mayor que con la aspirina y bastante más que con la fenilbutazona, con un efecto que puede ser inmediato. Pueden ser suficientes las dosis bajas (75 y aun 50 mg/24 horas) y nosotros observamos en esta serie un 15% de intolerancia.

En algunas coxartrosis muy dolorosas, hemos tenido la satisfacción de poder aplazar la intervención quirúrgica.

*Afecciones diversas.* Los resultados obtenidos en otros reumatismos son todavía muy poco numerosos para que puedan deducirse conclusiones. Observamos algunos éxitos en el síndrome de Reiter y, por el contrario, fracasos en varios casos de ciática, artrosis diversas, periartritis escápulo-humerales y epicondilitis.

Se ha señalado el efecto favorable de la indometacina en la inflamación

TABLA 7

REACCIONES OBSERVADAS EN EL CURSO DE TRATAMIENTOS  
CON INDOMETACINA POR VÍA ORAL

|                                       |     |     |
|---------------------------------------|-----|-----|
| Número de enfermos estudiados         | 174 |     |
| Número de casos de intolerancia       | 99  |     |
| Cefaleas                              | 35  | 20% |
| Vértigos, sensación de "aturdimiento" | 23  | 13% |
| Anorexia, náuseas, vómitos            | 27  | 15% |
| Gastralgias                           | 18  | 10% |
| Diarrea                               | 9   |     |
| Rectorragias                          | 8   |     |

del tejido conectivo, y hemos obtenido buenos resultados en un caso de reumatismo de la enfermedad de Kussmaul y en uno de dermatomiositis. Sin embargo, en esos casos dudamos de la conveniencia de administrar medicamentos capaces de producir accidentes de sensibilización.

*Intolerancia* (por vía oral). Hemos tenido que interrumpir el tratamiento por intolerancia en 20 enfermos entre 219 (menos del 10%), pero también deben tomarse en consideración los síntomas secundarios menores.

La mayoría de los síndromes, en efecto, no son muy molestos; muchos fueron pasajeros y cedieron espontáneamente al modificar las dosis y, sobre todo, al fraccionar las dosis. La prescripción de un medicamento sintomático (aspirina, cafeína o una antiserotonina) puede ser útil. La Tabla 7 presenta en detalle los incidentes observados.

La cefalea persistente, intensa, acompañada a veces de náuseas y malestares diversos, puede obligar a suspender el tratamiento, pero puede tolerarse mediante productos sintomáticos. Aparece generalmente al principio del trata-

miento y es muy raro que se presente más tarde.

Se observan otras reacciones: sensación de vértigo o "aturdimiento", zumbidos de oídos, "nerviosidad", palpitaciones, temblores, malestar general y erupciones cutáneas. Parece haber una dosis terapéutica máxima para la indometacina, que la situamos entre 100 y 200 mg/24 horas.

La Figura 3 muestra que la relación eficacia/tolerancia es óptima entre 100 y 200 mg/24 horas; es menor para las dosis superiores a 200 mg/24 horas; es todavía más baja (por falta de eficacia) para las dosis inferiores a 100 mg.

No se ha resuelto el problema de las reacciones gastrointestinales. Como

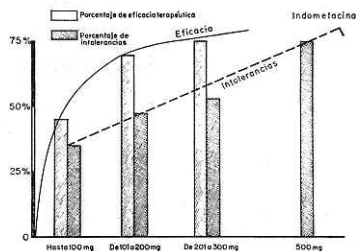


FIGURA 3

otros, hemos observado al principio de nuestra prueba el despertar y aun la aparición "de novo" de úlceras, hemorragias y aun perforaciones del conducto digestivo. Esos accidentes son más raros desde que utilizamos las cápsulas, nos limitamos a dosis medias y nos abstenemos de administrar la indometacina a enfermos con antecedentes de úlcera, gastríticos o colíticos.

Al final no hemos observado sino incidentes menores, pero, aun así, hubo 8 rectorragias en una serie de 172 enfermos (4.7%). Hemos renunciado a buscar sistemáticamente la melena oculta mediante las reacciones químicas que son demasiado sensibles. Creemos que podemos evitar complicaciones digestivas serias mediante la vigilancia ejercida por el enfermo o por el médico, in-

terrompiendo el tratamiento en caso de incidentes.

*Vía rectal.* Se ha tratado de evitar complicaciones digestivas prescribiendo la indometacina por vía rectal, como se ha hecho con la fenilbutazona. La Tabla 8 resume las observaciones realizadas en 90 enfermos reumáticos.

La dosis prescrita ha sido, en general, de 1 supositorio cada 24 horas, pero algunas veces ha sido necesario (21 casos en 90) prescribir dosis superiores. En 12 enfermos se ha podido reducir la dosis. La duración del tratamiento ha variado según la enfermedad, el resultado y la tolerancia, de 1 a 200 días (promedio: 46 días).

También aquí se han clasificado los resultados fundándose esencialmente en los signos clínicos, ya que las reaccio-

TABLA 8

## TRATAMIENTO DE 90 PACIENTES CON INDOMETACINA POR VIA RECTAL

| <i>Diagnóstico</i>                 | <i>Resultados<br/>no inter-<br/>pretables</i> | <i>Fracasos</i> | <i>R e s u l t a d o s</i> |                                |              |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|----------------------------|--------------------------------|--------------|
|                                    |                                               |                 | <i>Regulares</i>           | <i>Buenos y<br/>excelentes</i> | <i>Total</i> |
| Artritis reumatoidea               | 3                                             | 1               | —                          | 4                              | 8            |
| Espondiloartritis anquilozante     | 2                                             | 4               | 4                          | 8                              | 16           |
| Gota                               | —                                             | —               | —                          | 2                              | 2            |
| Reumatismo psoriásico              | 1                                             | —               | —                          | 1                              | 2            |
| Coxartrosis                        | 4                                             | 7               | 9                          | 24                             | 44           |
| Coxitis no clasificada             | 1                                             | —               | —                          | —                              | 1            |
| Osteitis deformante                | —                                             | —               | —                          | 1                              | 1            |
| Coxitis estafilocócica             | —                                             | 1               | —                          | —                              | 1            |
| Enfermedad del colágeno            | 1                                             | —               | —                          | —                              | 1            |
| Periartritis de la cadera          | —                                             | —               | —                          | 1                              | 1            |
| Periartritis escapulo humeral      | —                                             | 1               | —                          | —                              | 1            |
| Escoliosis dolorosa                | —                                             | —               | —                          | 1                              | 1            |
| Inflamación de los discos lumbares | 1                                             | —               | 1                          | 1                              | 3            |
| Gonartrosis                        | —                                             | —               | —                          | 1                              | 1            |
| Talalgia                           | —                                             | 1               | —                          | —                              | 2            |
| Omartrosis                         | —                                             | —               | —                          | 1                              | 1            |
| Enfermedad periódica               | —                                             | —               | 1                          | —                              | 1            |
| Metástasis de cáncer renal         | —                                             | —               | —                          | 1                              | 1            |
| <b>Total</b>                       | <b>13</b>                                     | <b>14</b>       | <b>15</b>                  | <b>48</b>                      | <b>90</b>    |

TABLA 9

## COMPARACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LAS DOS FORMAS DE ADMINISTRACION DE LA INDOMETACINA

| Diagnóstico                    | Vía oral                      | Vía rectal        |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Artritis reumatoidea           | 40 éxitos en 94 casos = 42 %  | 4/8 casos = —     |
| Espondiloartritis anquilosante | 26 éxitos en 33 casos = 77.5% | 8/16 casos = 50%  |
| Reumatismo psoriásico          | 15 éxitos en 21 casos = 70 %  |                   |
| Gota                           | 15 éxitos en 18 casos = 83 %  | 2/2 casos = —     |
| Coxartrosis                    | 20 éxitos en 27 casos = 74 %  | 24/44 casos = 54% |

nes biológicas generalmente se modifican poco.

La Tabla 9 muestra que la indometacina también es activa en las enfermedades que responden a su administración, cuando se aplica por vía rectal. El efecto es un poco inferior y, en algunos casos, para obtener el mismo efecto que por vía oral, es necesario aumentar la dosis de indometacina que se administra en forma de supositorios.

No obstante, la vía rectal es útil en un gran número de casos. Con pequeñas dosis puede lograrse la estabilización de enfermos de espondiloartritis anquilosante. La coxartrosis puede mejorar con un supositorio cada tres días o con un supositorio cada noche, en semanas alternadas. La fenilbutazona y la indometacina tienen poco más o me-

nos la misma eficacia en la espondiloartritis anquilosante, pero la indometacina suele ser preferida por los enfermos de coxartrosis. En la poliartritis reumatoide a menudo es necesario prescribir dosis más fuertes, y la administración cotidiana de varios supositorios puede provocar reacciones locales.

*Intolerancia* (por vía rectal). Aparte de las reacciones locales, la indometacina se tolera mejor cuando se administra por vía rectal, lo que tal vez está relacionado con absorción menos completa y con eficacia menor.

La Tabla 10 muestra que la frecuencia de la intolerancia es dos veces menor con los supositorios (con dosis aproximadamente iguales). Las cefaleas son raras; los vértigos, las gastralgias, las

TABLA 10

## COMPARACION ENTRE LAS INTOLERANCIAS OBSERVADAS CON LAS DOS VIAS DE ADMINISTRACION DE LA INDOMETACINA

|                                 | Vía oral        | Vía rectal      |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| Número de casos de intolerancia | 99 en 174 = 51% | 23 en 90 = 25 % |
| Cefaleas                        | 35 en 174 = 20% | 6 en 90 = 6,5%  |
| Vértigos                        | 23 en 174 = 13% | 1 en 90 = 1 %   |
| Gastralgias                     | 18 en 174 = 10% | 3 en 90 = 2 %   |
| Diarrea                         | 9 en 174 = 5%   | 2 en 90 = 2 %   |
| Irritación rectal               | —               | 6 en 90 = 6,5%  |
| Rectorragias                    | 8 en 174 = 5%   | 3 en 90 = 3,3%  |

diarreas son excepcionales, y los enfermos que han empleado sucesivamente las dos formas por lo general admiten que el producto se tolera mejor cuando se administra por vía rectal.

No es sorprendente que se produzca alguna irritación en la mucosa rectal y hemos observado, en 10% de los casos, aproximadamente, signos de irritación local. La mayoría de las veces se trata de ardores e irritación y, paradójicamente, las rectorragias son menos frecuentes que en los sujetos tratados con cápsulas. Las rectorragias sobrevienen principalmente en los sujetos con hemorroides y, aparte de los casos con rectorragias, la rectoscopia no nos ha mostrado anomalías de la mucosa. En un caso, la hemorragia rectal apareció después de la administración de 2 supositorios en 24 horas y desapareció cuando se redujo la dosis a un supositorio al día.

En total, ha sido necesario interrumpir 10 tratamientos por intolerancia (aproximadamente el 10%; la misma proporción que por vía oral). Nuestra primera impresión es que los supositorios de indometacina pueden prestar servicios útiles y que representan una buena vía de administración, sobre todo en los casos que pueden sostenerse con dosis bajas. Con ellos es más fácil, por reducirse la frecuencia de las molestias gástricas, hacer asociaciones con otros productos.

#### CONCLUSIONES

El estudio experimental de la indometacina y el análisis de más de 300 casos de enfermos tratados, nos han

convencido de la excelencia de este nuevo derivado.

Por su actividad en todas las fases de la inflamación experimental, se asemeja a los derivados de la pirazolona por su efecto sobre la vasodilatación, el edema y la proliferación celular inicial que caracteriza el principio de la inflamación. Se asemeja a los corticosteroides y se distingue de la fenibutazona por su efecto sobre la proliferación celular tardía, la formación del colágeno y su poder preventivo sobre la poliartitis experimental por *Mycoplasma arthritidis* en la rata.

En consecuencia, el campo de acción del producto es más amplio que el de la fenibutazona, que se limita al principio de la inflamación, y que el de los corticosteroides, que actúan principalmente en fases tardías y no influyen en las fases iniciales sino en dosis altas. La amplitud de este campo de acción explica el éxito que se obtiene con la indometacina en los reumatismos humanos.

Sin embargo, tiene sus indicaciones electivas. La espondiloartritis anquilosante y los accesos gotosos reaccionan igualmente bien con la indometacina y con la fenilbutazona.

La indometacina es inferior a los corticosteroides en el tratamiento de la artritis reumatoide, en la cual la fenilbutazona es poco activa. Sin embargo, tenemos 40% de resultados interesantes, proporción que nos parece superior a la de los éxitos obtenidos con la fenilbutazona.

El reumatismo psoriásico, tan frecuentemente rebelde, se mejora en el 70% de los casos, más que con la fenil-

butazona, los agentes antipalúdicos y los corticosteroides.

Las coxartrosis también mejoran notablemente, sin duda porque se agrega un efecto analgésico a la acción anti-flogística.

La posología varía con la afección, pero las dosis de 100 a 200 mg al día proporcionan la mayor eficacia con la mejor tolerancia.

La tolerancia es todavía un importante problema. De manera general, la indometacina es un producto práctico, más fácil de utilizar que la fenilbutazona y que expone menos a reacciones secundarias que los corticosteroides. No obstante, se necesita mayor experiencia

para tener una idea de la verdadera tolerancia.

En cuanto a la tolerancia inmediata, debemos subrayar que existen reacciones secundarias: cefaleas, vértigos, trastornos digestivos que pueden sobrevenir rápidamente y aun obligar, en el 10% de los casos, a interrumpir el tratamiento. Son menos frecuentes cuando se administra el producto en cápsulas o supositorios y sobre todo cuando se fraccionan las dosis. Debe insistirse en la notable eficacia de este nuevo antiinflamatorio y en la gran especificidad de su estructura activa: todos los ensayos que hemos realizado con productos homólogos, tanto en animales como en el hombre, han terminado en fracasos.

#### IV

### EXPERIENCIAS CLÍNICAS CON LA INDOMETACINA<sup>1</sup>

DR. NORMAN ROTHERMICH<sup>2</sup>

EN LA BÚSQUEDA de un medicamento eficaz contra la artritis reumatoidea y de constitución no esteroidea, se ha tomado en consideración que no se produzcan alteraciones del metabolismo del triptófano. Al estudiar compuestos de estructura indólica similar a la del triptófano se llegó a obtener la indometacina.

<sup>1</sup> Trabajo presentado en el Simposio sobre "Terapia antiinflamatoria no esteroidea, en la sesión ordinaria del 27 de abril de 1966.

<sup>2</sup> Hospital de la Universidad del Estado de Ohio, Columbus.

En noviembre de 1961 administré la indometacina por primera vez a seres humanos. A continuación se resumen datos de los cuatro años y medio subsiguientes. En nuestro trabajo se ha prestado atención principalmente al tratamiento de la artritis reumatoidea, pero en nuestros ensayos terapéuticos también se incluyeron otras afecciones reumáticas, como la espondilitis anquilosante.

A manera de introducción del tema, es importante señalar y reafirmar que todavía no se ha encontrado un me-

dicamento curativo de la artritis reumatoidea, y esto es cierto tanto de la indometacina como de cualquiera de los otros medicamentos, inclusive los corticosteroides. En el mismo orden de ideas, es indebido que el médico clínico

tes, cuando se necesiten y medidas higiénicas generales. Otros medios terapéuticos, como el oro, los esteroides o la indometacina, pueden agregarse al programa fundamental pero no substituirlo. Nunca insistiré demasiado en que confiar en un sólo medicamento para tratar la artritis reumatoidea no es sólo erróneo sino con frecuencia peligroso para el paciente.

Sin otras consideraciones, pasemos a los resultados obtenidos con la indometacina.

Como se observará en la Tabla 2, se trató a un total de 117 pacientes de esta enfermedad durante períodos variables; el más prolongado fue de 51 meses consecutivos. Se dividieron los pacientes conforme a la clasificación de diagnósticos de la Asociación Norteamericana de Reumatología. Se considera que un paciente tuvo resultado excelente si su mejoría se interrumpió por una recaída evidente al administrar un placebo, o si su tratamiento anterior con esteroides pudo suspenderse o por lo menos reducirse un 25% en su dosis sin recaídas. Se observará que hubo 55 pacientes con artritis reumatoidea "clásica" y que 37 obtuvie-

TABLA 1

### TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

|      |                                          |
|------|------------------------------------------|
| I.   | Programa Fundamental                     |
| a)   | Reposo                                   |
| b)   | Salicilatos                              |
| c)   | Fisioterapia                             |
| d)   | Sedantes                                 |
| e)   | Medidas higiénicas generales             |
| II.  | Oro                                      |
| III. | Esteroides, en administración local      |
|      | En aplicación local                      |
| IV.  | Indometacina                             |
| V.   | Para casos refractarios                  |
| a)   | Mostaza nitrogenada por vía intravenosa. |
| b)   | Vacuna antitifoidea por vía intravenosa  |

intente tratar la artritis reumatoidea con un sólo medio terapéutico; por el contrario, es indispensable que someta a cada paciente a un programa fundamental como el que se indica en la Tabla 1, de manera que este régimen le proporcione siempre mayor reposo en cama, fisioterapia, salicilatos, sedan-

TABLA 2

### RESULTADOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA (117 pacientes)

| Diagnóstico | Número de enfermos | Resultados |        |        |
|-------------|--------------------|------------|--------|--------|
|             |                    | Excelentes | Buenos | Nulos* |
| Clásica     | 55                 | 18         | 19     | 18     |
| Franca      | 35                 | 14         | 14     | 7      |
| Probable    | 27                 | 16         | 7      | 4      |
| Totales     | 117                | 48         | 40     | 29     |

\* Resultados equívocos o ningún alivio.

ron resultados buenos o excelentes, con 18 fracasos únicamente.

Este es un resultado terapéutico notable, debido al carácter refractario de la categoría "clásica". Las otras dos clases de reumatismo, franco y probable, con un total de 35 y 27 pacientes, respectivamente, obtuvieron resultados excelentes en un 80% de los casos. Del total de 117 casos, 88 obtuvieron resultados buenos o excelentes con el tratamiento de indometacina, lo que sin duda es una respuesta satisfactoria. Es justo señalar que las dosis empleadas en esta serie a menudo alcanzaron cifras altas de tipo experimental, considerablemente superiores a las que se recomiendan para la práctica clínica ordinaria. Muchos de los pacientes estuvieron tomando dosis diarias de sosten de 250 mg. o más y algunos llegaron a tomar hasta 450 mg. Al mismo tiempo, a causa del modelo experimental, muchos de estos pacientes fueron mantenidos con dosis altas de indometacina sola sin ayuda de ningún otro tratamiento. En todo caso, debe reconocerse que el porcentaje de beneficios obtenidos con este medicamento en esta

enfermedad tan notoriamente difícil es sorprendente e impresionante.

En la Table 3, se presentan en detalle los resultados de los tratamientos de algunas otras afecciones reumáticas. Fácilmente puede apreciarse que la espondilitis reumatoidea mejora en proporción extremadamente alta con la indometacina: 19 pacientes de 22 obtuvieron un resultado bueno o excelente.

En enfermos de poliartritis gotosa crónica se obtuvo un beneficio terapéutico igualmente notable. El mismo beneficio, aunque en un porcentaje algo menor, se alcanzó en la fibrositis, la osteoartritis, la artritis psoriásica, la llamada artritis reumatoidea posible y algunas otras afecciones. El porcentaje excepcionalmente alto de mejoría lograda en la espondilitis reumatoidea y en la poliartritis gotosa tal vez indique que este medicamento es el tratamiento de elección en estas afecciones. Y en las demás, los beneficios son apreciable y suficientemente altos para justificar un ensayo terapéutico con indometacina en esos padecimientos.

En algunos casos, el beneficio obte-

TABLE 3  
RESULTADOS EN AFECCIONES REUMATICAS DIVERSAS  
(99 pacientes)

| Diagnóstico              | Número de enfermos | Excelentes | Resultados |        |
|--------------------------|--------------------|------------|------------|--------|
|                          |                    |            | Buenos     | Nulos* |
| Espondilitis reumatoidea | 22                 | 15         | 4          | 3      |
| Artritis gotosa          | 14                 | 10         | 1          | 3      |
| Fibrositis               | 29                 | 12         | 4          | 13     |
| Osteoartritis            | 15                 | 4          | 6          | 5      |
| Afecciones diversas      | 19                 | 10         | 4          | 5      |
| Totales                  | 99                 | 51         | 19         | 29     |

\* Resultados equívocos o ningún alivio.

nido con la indometacina puede considerarse casi espectacular. Esto se demuestra en la Figura 1, donde se ha clasificado la gravedad de la enfermedad en grados de 0 a 4 + en una

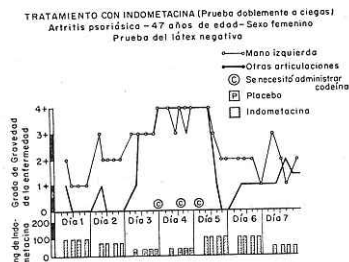


FIGURA 1

mujer de 46 años con artritis psoriásica grave. Se trató de un estudio doblemente a ciegas. La paciente había sido tratada durante un período prolongado con indometacina y, como se ve en el primer día de este gráfico, su enfermedad se había aliviado satisfactoriamente. Al segundo día, aun con una ligera reducción de la dosis, continuó el alivio. Al tercer día, con la administración de un placebo, hubo rápidamente una recaída intensa, la enferma quedó totalmente incapacitada, con dolores muy agudos, que sólo pudieron atenuarse con codeína.

Por un extraño accidente de la selección aleatoria, se administró el placebo durante dos días consecutivos. Al segundo día de placebo, la enferma estaba totalmente imposibilitada. Las articulaciones estaban notablemente hinchadas, dolorosas al tacto y a los movimientos ligeros, de consistencia

gelatinosa intensa, rígidas e inactivas. Al reanudar el tratamiento con indometacina, como puede verse en el gráfico, hubo una rápida remisión de la enfermedad y sólo una ligera recaída al reducir la dosis al segundo día.

Como ocurre con casi todos los medicamentos, la indometacina tiene efectos secundarios, aunque éstos se limitan únicamente al aparato digestivo y al sistema nervioso central. En el primero, los síntomas son principalmente dolor epigástrico, ardor, sensación de roedura, a veces con náuseas y vómitos; el dolor de estómago suele aliviarse con leche, otros alimentos o antiácidos. Se produjo úlcera gástrica en 12 pacientes (aunque uno estaba tomando placebo en el momento en que apareció la úlcera). Según podemos ver en la Tabla 4, los efectos secundarios gastrointestinales se consideraron graves e impulsieron la supresión o la reducción radical de la dosis del medicamento en 30 ensayos-pacientes. Los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central se limitaron a la esfera cerebral y no se consideraron peligrosos ni causantes de daño prolongado. En otras palabras, cuando se suspendía el medicamento, todos los síntomas cerebrales desaparecían en unas cuantas horas. Estos síntomas cerebrales consisten en cefaleas, vértigos, sensación de "aturdimiento", somnolencia o confusión mental.

En algunas ocasiones, con dosis más altas, el enfermo experimentaba una sensación de apartamiento o de estar separado de sí mismo. Como puede verse en el mismo cuadro correspondiente, hubo 46 ensayos-paciente en los que los efectos secundarios cerebrales

TABLA 4

EFECTOS SECUNDARIOS.\* 234 ENSAYOS-PACIENTE  
Artritis reumatoidea y afecciones reumáticas diversas

| Diagnóstico              | Número de ensayos-paciente | Efectos secundarios |          |                    |          |
|--------------------------|----------------------------|---------------------|----------|--------------------|----------|
|                          |                            | Cerebrales          |          | Gastrointestinales |          |
|                          |                            | Moderados           | Intensos | Moderados          | Intensos |
| Artritis reumatoidea     | 127                        | 45                  | 30       | 22                 | 20       |
| Espondilitis reumatoidea | 23                         | 4                   | 4        | 2                  | 3        |
| Artritis gotosa          | 18                         | 3                   | 3        | 2                  | 3        |
| Fibrositis               | 31                         | 6                   | 6        | 3                  | 2        |
| Osteoartritis            | 15                         | 1                   | 1        | 0                  | 1        |
| Afecciones diversas      | 20                         | 5                   | 2        | 0                  | 1        |
| Totales                  | 234                        | 64                  | 46       | 29                 | 30       |

\* Dosis experimentales utilizadas:

Efectos moderados = Algunas veces fue necesario modificar la posología.

Efectos intensos = Se necesitó suspender el medicamento o reducir radicalmente la dosis.

se consideraron intensos e impusieron la suspensión o la reducción radical del medicamento.

Los efectos secundarios cerebrales estuvieron en gran medida relacionados con la dosis y hasta cierto punto con las concentraciones del medicamento en la sangre.

En la Figura 2, están las curvas de concentración sanguínea en tres sujetos no reumatoides normales. En las dos primeras, las curvas muestran la concentración sanguínea después de la ingestión de 50 mg. un día y 100 mg. otro día. La diferencia de magnitud de

la concentración sanguínea se pone claramente de manifiesto cuando se compara en el mismo individuo, pero hay una variación en la magnitud de esa concentración cuando se comparan los dos sujetos. Obsérvese la aparición de efectos secundarios cerebrales a diferentes concentraciones sanguíneas (como lo indica el sombreado). En el tercer sujeto se registraron tres ensayos con 50 mg. En el primero, el medicamento se tomó en ayunas, la concentración sanguínea se elevó rápidamente a una cifra alta y aparecieron efectos secundarios cerebrales. En los otros dos ensayos, el medicamento se tomó inmediatamente después del desayuno, la elevación de la concentración en la sangre se retardó, no fue tan alta, y no aparecieron efectos secundarios cerebrales. Esto podría indicar que los efectos secundarios cerebrales no sólo están relacionados con la dosis sino que pueden mitigarse o impedirse tomando el medicamento con el estómago lleno.

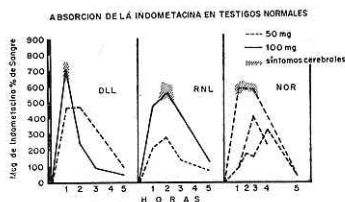


FIGURA 2

Es bien conocida la dificultad de evaluar la úlcera péptica en la artritis reumatoidea cuando se trata de relacionarla con un medicamento determinado, porque la úlcera péptica se presenta con frecuencia mucho mayor en

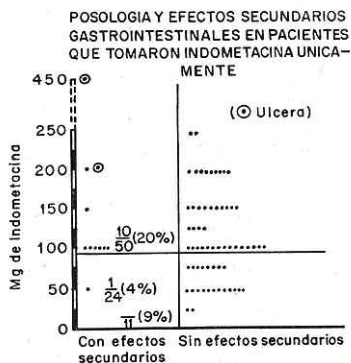


FIGURA 3

el artrítico reumático no tratado que en la población en general. Además, la mayoría de los agentes antirreumatoideos, y especialmente la aspirina, tienen grados variables de potencial ulcugénico y, como podría esperarse, la mayoría de nuestros casos estaban sometidos a terapéuticas múltiples. Sin embargo, los pacientes en los que se probó la indometacina fueron analizados por separado respecto a los efectos secundarios gastrointestinales, y los resultados aparecen en la Figura 3. Hubo 73 de esos pacientes y sólo 11 con efectos secundarios gastrointestinales. Dos de ellos presentaron úlcera péptica, pero uno tomaba una dosis diaria de 250 mg. y el otro una de 400 mg.

Todos los demás, excepto uno, estaban a dosis de sostén de 100 mg. o más al día. Para poner de relieve este punto, debe advertirse que sólo un paciente que tomaba menos de 100 mg. al día tuvo efectos secundarios gastrointestinales. De los 62 que no tuvieron efectos secundarios gastrointestinales, un porcentaje mucho mayor tomaban menos de 100 mg. Estas cifras podrían dar apoyo al concepto de que los efectos secundarios gastrointestinales están también relacionados con la dosis y que la ulceración péptica (gástrica) se presenta sólo con las dosis excepcionalmente altas. Otro aspecto extraño e inexplicable del problema de los efectos secundarios gastrointestinales es el hecho observado de que en cada caso de complicación de úlcera péptica, excepto uno, no apareció la úlcera péptica hasta después que el paciente había sido tratado con el medicamento durante muchos meses, desde 4 hasta 28; si el medicamento tiene un potencial ulcugénico inmediato, es difícil comprender cómo pudo el paciente tomarlo durante muchos meses sin daño manifiesto antes de aparecer la úlcera péptica. Sin embargo, se reconoce que la úlcera péptica debe considerarse un posible efecto secundario del tratamiento con indometacina, especialmente a dosis altas, y que conviene tomar precauciones tales como la de hacer que el paciente tome el medicamento con el estómago lleno o con leche a la hora de acostarse.

Se ha indicado que las complicaciones renales podrían ser efectos secundarios de la indometacina, pero

nuestras experiencias niegan esto completamente. No tuvimos elevaciones del nitrógeno de la urea plasmática; en seis pacientes con tratamiento prolongado, los estudios de la función renal fueron normales, y en tres pacientes también tratados durante largo tiempo, las biopsias renales fueron normales.

En resumen, se puede decir que la indometacina es un agente antirreumá-

tico sumamente eficaz y puede considerarse como el medicamento de elección en la artritis reumatoidea y en la poliartritis gotosa crónica. Es un coadyuvante útil para los programas terapéuticos generales en la artritis reumatoidea. Sus complicaciones se limitan al cerebro y al aparato digestivo y pueden considerarse molestas pero no peligrosas.

## V

### RESULTADOS TERAPEUTICOS CON ALGUNOS COMPUESTOS<sup>1</sup>

DR. A. RYCKEWAERT<sup>2</sup>

ESTE INFORME tiene por objeto presentar una experimentación con indometacina en el tratamiento de ciertas enfermedades reumáticas, realizado con los doctores M. F. Kahn y J. Solnica en el Servicio del Profesor S. de Sèze, en el Hospital Lariboisière, de París.

El estudio se efectuó en 75 enfermos: 20 de poliartritis reumatoide, 25 de espondilolartitis anquilosante, 13 de lumbalgia común o ciática vertebral ordinaria, 6 de reumatismo psoriásico, 7 de accesos gotosos intensos resistentes a la colchicina y 4 de diversas afecciones reumáticas.

Consideramos en primer lugar los efectos de la indometacina y después su tolerancia.

#### EFFECTOS DE LA INDOMETACINA

EFFECTOS EN LA POLIARTRITIS REUMATOIDE. *Modalidades del ensayo terapéutico.* El grupo de las poliartritis reumatoideas comprendió 20 enfermos, 10 de los cuales estaban tomando prednisona en dosis de 2 a 15 mg. al día. Se comenzó por administrarles un placebo durante 14 días. Después, se prescribió la indometacina en dosis de 150 mg. al día. (En algunos casos se elevó esta dosis a 200 mg. al día con objeto de obtener una acción terapéutica mayor, y en otros se redujo a 75 mg. al día con el fin de atenuar una tolerancia defectuosa). El tratamiento tuvo un

<sup>1</sup> Trabajo presentado en el simposio sobre "Terapia anti-inflamatoria no esteroidea" en la sesión ordinaria del 27 de abril de 1966.

<sup>2</sup> Hospital Lariboisière. París, Francia.

promedio de duración de 14 semanas, con extremos de 2 a 28 semanas.

*Evaluación de los parámetros estudiados.* Con objeto de evaluar los efectos del medicamento, se determinaron periódicamente los parámetros siguientes: 1) el estado subjetivo general (¿considera el enfermo que su estado ha mejorado, se ha agravado o continúa igual?); 2) la duración de la rigidez dolorosa matutina; 3) la inflamación articular; 4) la sensibilidad articular a la presión (medida con el alge-símetro de Hardy); 5) el tiempo necesario para caminar 25 metros; 6) el tiempo necesario para llevarse la mano a la nuca 10 veces; 7) la fuerza de presión de la mano dominante, medida con el dinamómetro; 8) la capacidad funcional, según la clasificación de Steinbrocker; 9) la velocidad de sedimentación globular durante la primera hora, y 10) la dosis de prednisona al día (en 10 pacientes).

*Evolución de los parámetros con el placebo y con la indometacina.* La evolución de esos parámetros después de administrar el placebo y después de la indometacina fue la siguiente:

1. Once enfermos consideraron que su estado había mejorado con la indometacina (únicamente 4 sintieron mejoría con el placebo).

2. La duración de la rigidez dolorosa matutina disminuyó en 13 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (únicamente en 5 enfermos al terminar la administración del placebo).

3. La inflamación articular había disminuido en 7 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (sólo

en 3 al terminar la administración del placebo).

4. La sensibilidad articular a la presión había disminuido en 8 enfermos al terminar la administración de indometacina (sólo en 1 al terminar la administración del placebo).

5. El tiempo necesario para caminar 25 metros disminuyó en 11 enfermos después del tratamiento con indometacina (únicamente en 3 después de la administración del placebo).

6. El tiempo necesario para llevarse la mano a la nuca 10 veces, había disminuido en 8 enfermos después del tratamiento con indometacina (únicamente en 3 después de la administración del placebo).

7. La fuerza de presión de la mano dominante aumentó en 7 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (sólo en 1 enfermo después de la administración del placebo).

8. La capacidad funcional, según la clasificación de Steinbrocker, aumentó en 6 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (en ninguno después de la administración del placebo).

9. La velocidad de sedimentación globular disminuyó en 8 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina y en 7 después de la administración del placebo.

10. Pudo disminuirse la dosis diaria de prednisona en 7 enfermos de 10 al terminar el tratamiento con indometacina (únicamente en 3 después de la administración del placebo).

Otros parámetros evolucionaron respectivamente, con el placebo y con la indometacina, como sigue:

1. La duración de la rigidez do-

lorsa matutina (promedio antes del placebo: 115 minutos; al terminar la administración del placebo: 86 minutos; al terminar el tratamiento con indometacina: 26 minutos).

2. El tiempo necesario para llevarse la mano a la nuca 10 veces (promedio antes del placebo: 15.4 minutos; al terminar la administración del placebo: 14 minutos; después del tratamiento: 12.2 minutos).

3. La velocidad de sedimentación globular durante la primera hora (promedio antes del placebo: 37 minutos; al terminar la administración del placebo: 39 minutos; después del tratamiento: 31 minutos); debe advertirse que en 10 enfermos la velocidad de sedimentación globular fue inferior a 20 minutos durante la primera hora después del tratamiento con indometacina, en comparación con 6 enfermos únicamente después de la administración del placebo, y que en 4 enfermos la velocidad de sedimentación globular bajó después del tratamiento con indometacina más de 30 minutos durante la primera hora.

4. La dosis diaria de prednisona en los 10 enfermos que la tomaron (promedio antes del placebo: 9.3 mg; después de la administración del placebo: 8.9 mg.; después del tratamiento con indometacina: 6.1 mg.); debe advertirse que, en los 6 pacientes cuya dosis diaria de prednisona pudo disminuirse, las manifestaciones de la poliartritis reumatoide mejoraron igualmente, de tal manera que si únicamente se hubiera intentado disminuir su dosis diaria de prednisona sin que se agravase

su estado, habría podido lograrse una disminución más importante aún.

*Juicio sintético.* Al término de la experimentación, los beneficios obtenidos por los enfermos presentaron diferencias según los casos: 1) en algunos enfermos mejoraron las manifestaciones de poliartritis reumatoide; 2) en otros permanecieron sin modificarse, pero se pudo reducir la dosis diaria de prednisona o de aspirina; 3) en otros más se obtuvieron los dos efectos beneficiosos.

A fin de integrar esos diversos efectos beneficiosos en un juicio de conjunto acerca de la eficacia terapéutica de la indometacina sobre la evolución de la poliartritis reumatoide, se han clasificado cuantitativamente los efectos observados. El resultado se consideró: 1) excelente, para un total de 6 puntos o más; 2) bueno, para un total de 4 a 5.5 puntos; 3) regular, para un total de 2 a 3.5 puntos, y 4) nulo, para un total inferior a 2 puntos. Debe señalarse que los resultados así expresados concordaron con la calificación que les dio el juicio sintético de los experimentadores.

Los resultados fueron: 1) excelente: en 5 casos (con el placebo no se obtuvo ningún resultado excelente); 2) buenos en 4 casos (con el placebo se obtuvo 1 resultado bueno); 3) regulares en 4 casos (con el placebo se obtuvieron 4 resultados igualmente regulares); 4) nulos en 4 casos (con el placebo se obtuvieron 15 resultados nulos). En 2 pacientes se suspendió el tratamiento por intolerancia, y se perdió el contacto con 1 enfermo.

**Conclusión.** La indometacina es indiscutiblemente un medicamento eficaz de la poliartritis reumatoide. Sin embargo, sus efectos beneficiosos no son constantes (únicamente 13 de nuestros 20 enfermos mejoraron) y no fueron excelentes más que en el 25 por ciento de los casos en nuestra experiencia. Es decir, por lo menos en la mayor parte de los enfermos de poliartritis reumatoide, nos parece que la indometacina es útil sobre todo como medicamento coadyuvante: especialmente permite reducir la dosis diaria de cortisona administrada.

**EFFECTOS EN LA ESPONDILOARTRITIS ANQUILOSANTE. Modalidades del ensayo terapéutico.** El grupo de las espondiloartritis anquilosantes comprendía 25 enfermos, 8 de los cuales se estaban tratando con fenilbutazona, 8 con prednisona con aspirina o sin ella, y 5 con aspirina sola. El ensayo terapéutico se condujo de la misma manera que para la poliartritis reumatoide. La duración total del tratamiento con indometacina fue de 15 semanas en promedio (con extremos de 2 a 30 semanas).

**Parámetros estudiados.** Los parámetros estudiados para seguir la evolución de la enfermedad durante el ensayo terapéutico fueron los siguientes: 1) estado subjetivo general; 2) duración de la rigidez dolorosa matutina; 3) distancia del occipucio a la pared; 4) distancia de la mano al suelo; 5) rotación de la cabeza; 6) expansión torácica; 7) capacidad funcional; 8) velocidad de sedimentación globular durante la primera hora; 9) dosis diaria de aspirina (13 enfermos); 10) dosis diaria de

fenilbutazona (8 enfermos); 11) dosis diaria de prednisona (8 enfermos).

**Evolución de los parámetros con el placebo y con la indometacina.** La evolución de estos parámetros con el placebo y con la indometacina fue:

1. Diecisiete enfermos se sintieron mejorados con la indometacina (únicamente 3 con el placebo).

2. La duración de la rigidez dolorosa matutina disminuyó en 13 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (únicamente en 2 enfermos después de la administración del placebo).

3. La distancia del occipucio a la pared disminuyó en 13 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (únicamente en 1 enfermo después de la administración del placebo).

4. La distancia de la mano al suelo disminuyó en 12 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (únicamente en 2 enfermos después de la administración del placebo).

5. La amplitud de rotación de la cabeza aumentó en 12 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (únicamente en 3 enfermos después de la administración del placebo).

6. La expansión torácica aumentó en 9 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (únicamente en 1 enfermo aumentó después de la administración del placebo).

7. La capacidad funcional aumentó en 5 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (en ningún enfermo aumentó después de la administración del placebo).

8. La velocidad de sedimentación

globular durante la primera hora disminuyó en 10 enfermos al terminar el tratamiento con indometacina (únicamente en 2 enfermos después de la administración del placebo).

9. Con la indometacina, 7 enfermos de 13 pudieron disminuir su dosis diaria de aspirina, 4 de 8 su dosis diaria de fenilbutazona, y 6 de 8 su dosis diaria de prednisona, mientras que no se pudo reducir la posología de esos medicamentos en ninguno de los enfermos a los que se administró el placebo.

La evolución de los parámetros siguientes con el placebo y con la indometacina fue como sigue:

1. Duración de la rigidez dolorosa matutina (promedio antes del placebo: 63 minutos; después de la administración del placebo: 59 minutos; al terminar el tratamiento con indometacina: 41 minutos).

2. Distancia del occipucio a la pared (promedio antes del placebo: 6,3 cm. después de la administración del placebo: 5,4 cm. al terminar el tratamiento con indometacina: 3,2).

3. Distancia de la mano al suelo con la máxima flexión del tronco (promedio antes del placebo: 21 cm. después de la administración del placebo: 21 cm. al terminar el tratamiento con indometacina: 15 cm.).

4. Expansión torácica (promedio antes del placebo: 3 cm. después de la administración del placebo: 4,5 cm. al terminar el tratamiento con indometacina: 6 cm.

5. Velocidad de sedimentación globular durante la primera hora (pro-

medio antes del placebo: 32 minutos; después de la administración del placebo: 27 minutos; al terminar el tratamiento con indometacina: 21 minutos).

*Juicio sintético.* Al terminar el tratamiento: 1) en algunos enfermos mejoraron las manifestaciones de la espondiloartritis anquilosante; 2) en otros, las manifestaciones continuaron sin modificación, pero pudo reducirse la dosis de aspirina, fenilbutazona o prednisona; 3) en otros más se obtuvieron esos dos efectos. Para integrar esos diversos efectos beneficiosos en un juicio de conjunto acerca de la actividad del tratamiento, se hizo una clasificación cuantitativa de los efectos observados, que se presenta en el Cuadro 16. Los resultados se consideraron de la manera siguiente: 1) excelentes, para un total de 6 puntos o más; 2) buenos, para un total de 4 a 5,5 puntos; 3) regulares, para un total de 2 a 3,5 puntos; 4) nulos, para un total inferior a 2 puntos.

Los resultados (Cuadro 17) fueron excelentes en 8 casos (con el placebo no se obtuvo ningún resultado excelente), buenos en 5 casos (en ningún caso con el placebo), regulares en 4 casos (con el placebo, en 5 casos) y nulos en 6 casos (con el placebo, en 19 casos). Se suspendió el tratamiento en un enfermo por intolerancia. Se perdió el contacto con un enfermo.

*Conclusiones.* La indometacina tiene una acción favorable indiscutible en la espondiloartritis anquilosante. Esta acción se ejerce no solamente sobre los dolores sacroilíacos y vertebra-

les, sino también sobre la rigidez vertebral y la rigidez torácica, así como sobre las artritis de los miembros. Es inconstante, pero excelente con bastante frecuencia. En conjunto, la acción de la indometacina en la espondiloartritis anquilosante es francamente superior a su acción en la poliartritis reumatoide.

#### OTRAS AFECCIONES REUMÁTICAS

En 6 casos de *reumatismo psoriásico* en que se realizó el ensayo terapéutico y se juzgaron sus resultados como en la poliartritis reumatoide, no registramos más que dos resultados buenos, pero el grupo es poco numeroso para permitirnos un juicio válido sobre la eficacia de la indometacina sobre la evolución de esta afección.

En 7 casos de *accesos de gota* resistentes a la colchicina, el resultado no fue excelente más que una vez (desaparición del derrame gotoso en 5 días); fue bueno una vez (disminución importante del derrame gotoso en 14 días); regular 3 veces y nulo 2 veces. Debemos subrayar que en todos los casos se trató de accesos de gota particularmente intensos, en general poliarticulares, y no de accesos gotosos ordinarios en los que la indometacina habitualmente es mucho más eficaz.

Entre 13 casos de *lumbalgia común* o de *ciática vertebral ordinaria* que fue necesario internar en el hospital, los resultados no fueron excelentes más que en 2 casos (supresión o disminución muy considerable de los dolores y de la rigidez vertebral) y buenos en uno; hubo 4 resultados regulares, y en

6 pacientes los resultados fueron nulos o dudosos. Por consiguiente, la eficacia de la indometacina en las lumbalgias y la ciática nos parece bastante limitada.

*Tolerancia.* Una elevada proporción de enfermos, aproximadamente el 80 por ciento, presentaron manifestaciones de intolerancia. Sin embargo, debe señalarse que la mayor parte de éstas fueron molestias subjetivas acerca de las cuales se interrogaba con regularidad a los enfermos, de tal manera que tal vez un factor de sugestión puede haber exagerado su frecuencia real, en lo que también hace pensar la gran frecuencia de algunas de estas molestias en los enfermos que reciben placebos.

*Manifestaciones neurosensoriales.* Las manifestaciones neurosensoriales son las más frecuentes. La cefalalgia es la que se observó más a menudo: apareció en el 58 por ciento de nuestros enfermos (únicamente en el 4 por ciento de los enfermos que tomaron placebos). Después están los vértigos o las sensaciones vagas de ebriedad que se presentaron en el 43 por ciento de los enfermos (únicamente en el 2 por ciento de los que tomaron placebo). Se observaron modificaciones psíquicas en el 29 por ciento de los enfermos (únicamente en el 6 por ciento de los que tomaron placebo): sensación de extrañamiento, dificultad para concentrar la atención, excitación nerviosa, pero en ningún enfermo fueron alarmantes.

*Manifestaciones digestivas.* Muchos son los enfermos que atribuyeron a la

indometacina diversos trastornos gástricos, pero con bastante frecuencia también se culpó al placebo: 14 por ciento de los enfermos tratados con indometacina se quejaron de gastralgia (12 por ciento con el placebo); 18 por ciento de los tratados con indometacina presentaron náuseas (10 por ciento con el placebo); 9 por ciento culparon a la indometacina de reducir el apetito (y 6 por ciento culparon al placebo de este mismo inconveniente); 5,5 por ciento de los enfermos sufrieron vómitos con la indometacina (ninguno con el placebo); 6 por ciento de los pacientes tuvieron trastornos intestinales con la indometacina (ninguno con el placebo), y, finalmente, un enfermo que tomó indometacina durante varios meses presenta ahora una úlcera gástrica.

*Manifestaciones diversas.* Varios enfermos sufrieron prurito de las extremidades o erupción urticaria con la indometacina; otros presentaron una ligera elevación de la urea sanguínea. 1 tuvo albuminuria discreta; 1 sufrió epistaxis, y 1 padeció aftas bucales.

Si se exceptúan los casos de úlcera del estómago, todos los síntomas que hemos observado fueron benignos. No

obligaron a interrumpir el tratamiento más que en 4 enfermos, o sea, en el 5 por ciento de los casos. Aproximadamente en la mitad de los casos desaparecieron esas manifestaciones aunque se continuara administrando la indometacina.

### CONCLUSIONES

La indometacina es un medicamento activo contra la *poliartritis reumatoide*; sin embargo, a la dosis de 150 mg. al día, no parece capaz de dominar por sí sola la evolución más que en una pequeña proporción de casos y parece ofrecer interés sobre todo como medicación coadyuvante.

En la *espondiloartritis anquilosante* sus resultados son más brillantes y probablemente debe considerarse en la misma categoría que la fenilbutazona.

La indometacina es un arma interesante en el tratamiento de los *accesos de gota* y, por supuesto, en muchas otras afecciones reumáticas que no han sido objeto del presente estudio.

En dosis de 150 mg. por día, el medicamento suele ser mal tolerado, pero las reacciones que puede provocar son casi siempre benignas y pasajeras.

## VI

EFECTOS COMPARATIVOS DE MEDICAMENTOS  
ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS<sup>1</sup>DR. MALCOLM THOMPSON<sup>2</sup>

LA INTRODUCCIÓN de nuevos compuestos para el tratamiento de la artritis se justifica cuando se reúnen las tres condiciones siguientes:

- 1) Que exista claramente la necesidad de un nuevo medicamento.
- 2) Que existan buenas perspectivas, según lo indiquen estudios farmacológicos preliminares, de que algún nuevo medicamento ha de mejorar las condiciones terapéuticas.
- 3) Que haya alguna seguridad de que no surgirán riesgos injustificados y que los efectos secundarios no serán tan frecuentes ni tan graves que restrinjan o impidan el empleo del medicamento.

Podemos examinar estos factores en vista de la reciente introducción de varios compuestos anti-inflamatorios no esteroideos en reumatología.

En primer lugar, la necesidad. Esa necesidad era evidente. Los peligros y desengaños de la terapéutica prolongada con esteroides por administración general y las limitaciones de los com-

puestos de aspirina, fenilbutazona y cloroquina ya han vuelto a despertar el interés por las sales de oro. La introducción de varios compuestos nuevos, casi simultáneamente, fue por sí sola una expresión de que la necesidad existía.

Esos compuestos nuevos son todos agentes anti-inflamatorios no esteroideos de acción rápida:

- 1) Indometacina.
- 2) Ibufenac (acetato de iso-buril-fenil y sus derivados).
- 3) Ácido flufenámico y sus derivados.
- 4) Sulfóxido dimetilico (DM 50).

Al evaluar las ventajas relativas de estos medicamentos debe recordarse que los médicos han contado con una experiencia de 15 años con la fenilbutazona, 100 años con los salicilatos y más de 1500 años con la colchicina. No obstante, ha sido apenas durante los nueve años pasados que se vienen reconociendo los riesgos de índole gastroduodenal, de la terapéutica con aspirina. La colchicina sólo ha tenido aplicación en el dominio y la supresión de accesos de gota aguda. Al encontrarse que la fenibultazona y más recientemente la indometacina son más rápidas y más seguras en esas circunstancias, actual-

<sup>1</sup> Trabajo presentado en el simposio sobre "Terapia anti-inflamatoria no esteroidea", en la sesión ordinaria del 27 de abril de 1966.

<sup>2</sup> Royal Victoria Infirmary, Londres, Inglaterra.

mente parece ser probable que abandonaremos la colchicina. Nadie supo jamás cómo actuaba la colchicina y parece ser una lástima abandonarla después de 1500 años sin llegar a saberlo.

Habiendo aceptado la necesidad de nuevos medicamentos, podemos examinar ahora el segundo de nuestros tres factores. ¿Ofrece el nuevo medicamento tales perspectivas que pueda superar a los actuales? Por lo que respecta al DMSO, la respuesta parece ser NO, por lo menos en su forma actual. Se encontró que su aplicación era de alcance limitado y sus efectos químicos débiles; su método de administración es incómodo y molesto, y se acompaña de una alta incidencia de efectos secundarios inaceptables, con algunos peligros graves. En los Estados Unidos y en la Gran Bretaña, se ha retirado el DMSO de los ensayos mientras se hace un nuevo examen de la posición que ocupa.

Por lo que respecta a la indometacina, encontramos parte de nuestra respuesta a la segunda pregunta en los esmerados estudios farmacológicos expuestos por el Dr. Winter. Sin embargo, existen riesgos en la extrapolación de datos de animales sanos a la especie humana, especialmente a pacientes que sufren de artritis. Los modelos de experimentación en animales tanto para las afecciones reumatoideas como para la osteoartritis no han sido comparables a estas afecciones en los seres humanos. Por tanto, no ha sido posible predecir con exactitud los efectos de medicamentos en los seres humanos a base de la información obtenida en

animales, por los diferentes índices y modos de metabolismo del mismo medicamento en especies diferentes. La fenilbutazona permaneció por muchos años en los anaques de los laboratorios porque se sabía que se metabolizaba rápidamente en muchas especies animales, por ejemplo, ratones, conejos, perros, cobayos y caballos. Su utilidad como agente anti-inflamatorio se descubrió fortuitamente en un ensayo clínico en el que se estaba utilizando como solvente del piramidón, y subsidiariamente se demostró que se metabolizaba lentamente en el hombre, a razón del 15% de la dosis por día, únicamente.

Los experimentos farmacológicos no indicaban que la fenilbutazona y la indometacina tuviesen una utilidad tan notable en el tratamiento de la artritis degenerativa, especialmente la osteoartritis de la cadera, ni mostraron su efecto analgésico selectivo sobre el dolor esquelético, especialmente el dolor del esqueleto axil, en las vértebras, las caderas y los hombros. A este respecto tanto la indometacina como la fenilbutazona tienen una ventaja sobre las propiedades analgésicas más leves de la aspirina, el ibufenac y el ácido flufenámico. Además, la indometacina y la fenilbutazona se distinguen por provocar un rápido mejoramiento de signos y síntomas en la gota aguda.

Los estudios farmacológicos quizás tampoco revelen un importante efecto secundario potencial de un medicamento; v.gr., el ensayo en hembras (animales) preñadas pudo haber evitado el desastre de la talidomida, pero en esa

época las pruebas sistemáticas en esos animales no eran procedimientos normales. El almacenamiento de ibufenac en los tejidos hepáticos, al parecer, ocurre únicamente en el hombre y el ratón. La aparición de varios casos de ictericia y numerosos ejemplos de altas concentraciones de transaminasa en el suero durante el tratamiento con ibufenac han restringido el empleo de este medicamento, inocho en otros respectos, aunque levemente anti-inflamatorio. Los efectos secundarios más comunes de la indometacina no pudieron preverse a base de los experimentos del Dr. Winter porque, aunque las ratas hayan tenido cefalea, no podían quejarse.

Se ha obtenido información suplementaria mediante los trabajos de Whithouse en Oxford, quien encontró que varios agentes anti-inflamatorios inhibían la acción de la enzima decarboxilasa que, en el hombre, convierte la histidina en histamina durante el proceso inflamatorio. Este autor encontró que la indometacina era 50% más potente que la fenilbutazona en estudios cuantitativos. Heilmayer y Hiemeyer, en Friburgo, han aplicado una prueba cutánea en seres humanos, en la cual puede provocarse un grado determinado de dermatitis mediante la inyección intradérmica de un irritante. Algunos medicamentos anti-inflamatorios inhiben este proceso y la indometacina en una dosis de 125 mg. ejerció el mismo efecto que 30 mg. de prednisona. Como 125 mg. de indometacina constituyen una dosis diaria razonable, en tanto que 30 mg. de prednisona se conside-

ran como dosis diaria peligrosa, la ventaja se halla en la indometacina. Estos estudios son importantes y útiles porque nos dan algunas pruebas de las ventajas y posología comparativas de diferentes fármacos.

Sin embargo, la potencia por sí sola no determina la utilidad de un medicamento. Nuestra tercera pregunta, la de saber si puede tolerarse el medicamento en dosis terapéuticas adecuadas y sin efectos secundarios nocivos o inaceptables durante cierto período, es la prueba decisiva. Los nuevos y potentes preparados esteroideos no aportaron mayores beneficios y en cambio, en algunos casos, provocaron efectos secundarios más graves y peligrosos. Las respuestas a la tercera pregunta se obtienen de la experiencia clínica. Las pruebas experimentales iniciales dan alguna indicación respecto a la posología y la forma óptima de administración. Nuestra primera experiencia con la indometacina fue frustránea por emplear un preparado poco satisfactorio en forma de tableta con índices de disolución y absorción variables. Pronto se encontró que las dosis basadas en cálculos farmacológicos de actividad del medicamento eran más altas de las necesarias en algunos casos. Sin embargo, al obtener varios éxitos terapéuticos notables en esta pequeña serie nos sentimos alentados a continuar y practicar un ensayo clínico bajo control, comparando la indometacina con la fenilbutazona en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Los resultados de este ensayo, indicaron que 200 mg. de indometacina al día, administrados en 4 dosis de tabletas de 50

mg., tenían un efecto comparable al de 300 mg. de butazolidina al día. Se han obtenido mejores resultados terapéuticos con el empleo de cápsulas que se disuelven más rápida y eficazmente y que permiten una mejor absorción con concentraciones sostenidas más uniformemente en el plasma.

La adaptación del metabolismo del paciente a un nuevo medicamento es también un factor importante. Muchos medicamentos producen una ligera elevación transitoria en las concentraciones plasmáticas de la transaminasa hepática durante los períodos iniciales de tratamiento. La aspirina en dosis altas, administrada a niños con fiebre reumática aguda, puede producir elevaciones notables de las concentraciones de transaminasa. Actualmente estamos dándonos cuenta de la importancia de esta lección en reumatología y, con escasas excepciones, es prudente la regla de conducta de iniciar la medicación con dosis bajas y aumentarlas gradual-

mente. Esto es válido respecto al oro, la cloroquina, la aspirina, el ibufenac, el ácido flufenámico, la fenilbutazona y, ciertamente, la indometacina. Ya nos hemos enterado del valor clínico de la indometacina, que ofrece considerable uniformidad en varias series que se han informado. En las Tablas 1, 2 y 3

TABLA 1  
COMPOSICION DEL GRUPO

|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| Artritis reumatoidea                   | 70  |
| Osteoartritis                          | 50  |
| Espondilitis anquilosante              | 4   |
| Gota                                   | 3   |
| Espondilosis cervical                  | 3   |
| Artritis psoriásica                    | 2   |
| Polimialgia reumática                  | 2   |
| Esclerosis generalizada                | 1   |
| Síndrome doloroso del hombro a la mano | 1   |
| Síndrome de Reiter                     | 1   |
|                                        | 137 |

se resumen los resultados obtenidos en 137 enfermos, y debe señalarse que los 70 pacientes de artritis reumatoidea y los 50 de osteoartritis constituyeron

TABLA 2

COMPARACION DE RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA Y EN LA OSTEOARTROSIS

| Resultado                                            | Artritis reumatoidea<br>(67 pacientes) | Osteoartritis<br>(49 pacientes) |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| Tratamiento sostenido                                | 27 (40%)                               | 31 (63%)                        |
| Tratamiento interrumpido; remisión total             | 3 (4%)                                 | 3 (6%)                          |
| Tratamiento interrumpido; efectos secundarios        | 22 (34%)                               | 11 (23%)                        |
| Tratamiento interrumpido; no hubo alivio             | 15 (22%)                               | 4 (8%)                          |
| Apreciación del efecto beneficioso por los pacientes | (70 pacientes)                         | (50 pacientes)                  |
|                                                      | Satisfactorio 18 (26%)                 | Satisfactorio 28 (55%)          |
|                                                      | Mediano 28 (40%)                       | Mediano 14 (29%)                |
|                                                      | Ligero o nulo 24 (34%)                 | Ligero o nulo 8 (16%)           |

NOTA: Tres enfermos de artritis reumatoidea que interrumpieron el tratamiento por enfermedad intercurrente, y un enfermo de osteoartritis que no pudo ser observado ulteriormente, no se incluyeron en la evaluación de los resultados.

TABLA 3

## EFECTOS SECUNDARIOS ATRIBUIDOS A LA INDOMETACINA

| <i>Número de pacientes</i>             | <i>Artritis reumatoidea</i> | <i>Osteoartritis</i> | <i>Afecciones diversas</i> | <i>Total</i> |
|----------------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------|--------------|
| <i>Número de efectos secundarios</i>   | 70                          | 50                   | 17                         | 137          |
|                                        | 26 (37%)                    | 14 (28%)             | 7 (41%)                    | 47 (34%)     |
| Cefalea                                | 14                          | 4                    | 1                          | 19           |
| Vértigos o sensación de "aturdimiento" | 13                          | 4                    | 3                          | 20           |
| Epilepsia                              | 1                           | 14                   |                            | 1            |
| Coma                                   | 2                           | 1                    |                            | 3            |
| Depresión                              |                             | 2                    |                            | 2            |
| Alucinaciones                          |                             | 1                    |                            | 1            |
| Náuseas                                | 7                           | 3                    | 4                          | 14           |
| Vómitos                                | 2                           |                      | 1                          | 3            |
| Dispepsia                              |                             | 1                    |                            | 1            |
| Diarrea                                | 1                           |                      |                            | 1            |
| Melena                                 | 1                           |                      |                            | 1            |
| Perforación                            |                             | 1                    |                            | 1            |
| Erupciones                             | 1                           | 2                    |                            | 3            |
| Total                                  | 42                          | 19                   | 9                          | 70           |

problemas en la medida en que ninguno había obtenido alivio suficiente con otros medicamentos y en que en algunos casos había habido alguna contraindicación al empleo de otros medicamentos. Se continuó la terapéutica con aspirina y esteroides cuando ya se estaban administrando, pero la fenilbutazona o la hidrofénilbutazona se suprimieron cuando se dio indometacina al paciente.

El cuidado para seleccionar a los enfermos, las precauciones adoptadas en las primeras fases del tratamiento y la

experiencia en vigilar los casos que permiten fluctuaciones en la posología nos recuerdan que a pesar de lo mucho que oímos hablar de la ciencia hoy en día, la medicina sigue siendo un arte. El dictamen definitivo acerca del lugar que ocupe la indometacina en la terapéutica de las enfermedades reumáticas debe esperar hasta poder evaluar los resultados de una experiencia prolongada, mas, por ahora, este medicamento es un valioso agregado a nuestro arsenal de agentes anti-inflamatorios no esteroideos.

## VII

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO ANTI-INFLAMATORIO DE LOS ESTEROIDES Y DE LOS COMPUESTOS NO ESTEROIDEOS<sup>1</sup>DR. JAVIER ROBLES GIL<sup>2</sup>

ES INDISPENSABLE tener primero un conocimiento básico de la fisiofarmacología de los esteroides y otros compuestos antes de analizar comparativamente su poder antiflogístico.

En las últimas décadas la investigación farmacológica ha hecho grandes avances en la obtención de compuestos con gran actividad anti-inflamatoria.

Debido a lo extenso del tema, es imposible abordarlo en su totalidad. Solo se tocarán algunos puntos de interés en relación con la corticoterapia, y se darán a conocer los resultados terapéuticos de la indometacina como ejemplo de compuesto no esteroide con gran poder anti-inflamatorio.

La exposición se hará en tres capítulos:

I. Poder anti-inflamatorio de los esteroides y otros compuestos.

II. Su estudio comparativo experimental.

III. Estudio comparativo en la terapéutica clínica.

## I. PODER ANTI-INFLAMATORIO DE LOS ESTEROIDES Y OTROS COMPUESTOS

*A. Corticoesteroides*

Es interesante para el médico general tener un criterio propio sobre dicho problema, ya que en su ejercicio profesional continuamente necesita tomar decisiones sobre la selección entre los diversos esteroides y su dosificación.

Desde el punto de vista experimental, el poder anti-inflamatorio se estudia por el método del granuloma. En la Tabla 1 se encuentra el estudio comparativo de dicho efecto de diversos esteroides conocidos y en uso en la terapéutica clínica. Generalmente existe una correlación entre la actividad biológica y los resultados terapéuticos en enfermos con procesos inflamatorios. Sin embargo no es muy estricta como se puede juzgar en la Tabla 2.

En forma indirecta también se conoce por la actividad glucocorticoide, ya que se ha visto que existe por lo general cierta correlación entre los dos. En la Tabla 3 se compara el poder gluco-corticoide y el mineralo-corticoide. Como se verá más adelante,

<sup>1</sup> Trabajo presentado en el Simposio sobre "Terapia anti-inflamatoria no esteroidea" en la sesión ordinaria del 27 de abril de 1966.

<sup>2</sup> Académico numerario, Instituto Nacional de Cardiología.

TABLA 1

ESTUDIO COMPARATIVO DE ALGUNOS DE LOS EFECTOS  
DE DIFERENTES ESTEROIDES

| <i>Esteroides</i>                    | <i>Almacenamiento<br/>hepático<br/>de glucógeno</i> | <i>Involución<br/>del timo</i> | <i>Inhibición<br/>de la<br/>hipófisis</i> | <i>Atrofia<br/>suprarrenal</i> | <i>Inhibición del<br/>granuloma</i> |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Hidrocortisona                       | 1                                                   | 1                              | 1                                         | 1                              | 1                                   |
| Prednisona y<br>prednisolona         | 3.4                                                 | 3.2                            | 3-2                                       | 3.2                            | 3.4                                 |
| Metil predniso-<br>lona              | 2                                                   | 5.2                            | 4-5                                       | 4.4                            | 6-6.5                               |
| Triamcinolona                        | 8                                                   | 2.7                            | 3.5                                       | 3.5                            | 4                                   |
| Parametasona                         | —                                                   | 80-100                         | —                                         | —                              | 30-50                               |
| Dexametasona                         | 22                                                  | 120<br>(400)                   | 50-60                                     | 120<br>(700)                   | 200                                 |
| Difluoro 16<br>metil<br>Prednisolona | 60                                                  | 270                            | —                                         | —                              | 200-500                             |

Partiendo de la hidrocortisona como la unidad, el poder de inhibición del granuloma de los diversos esteroides se encuentran en la última columna.

esta comparación es útil, ya que en la práctica es necesario tener en cuenta los dos efectos, tanto para saber de antemano los resultados benéficos, como los efectos secundarios o indeseables.

En la Tabla 1 se pueden analizar los efectos anti-inflamatorios de los diversos esteroides, valorados por los resultados, principalmente en el proceso inflamatorio provocado por la artritis reumatoide.

En la Tabla 1 se pueden analizar estudio pero con una serie de esteroides investigados en el Instituto Nacional de Cardiología.

Parece ser que existen modificaciones favorables para intensificar la acción anti-inflamación: metilo en el 2o., 6o. y 16o. halógeno en el 6o., 9o. y 12o. C, doble ligadura entre 1o. y 2o. C, etc., (Tabla 3).

La obtención de compuestos de absorción lenta y por lo mismo de utilización más completa y sostenida representa otro adelanto en la terapéutica, ya que el efecto anti-inflamatorio será más intenso y constante.

En la Tabla 4 se encuentra la investigación con acetónida de triamcinolona, por vía intramuscular. Obsérvese el ahorro en la dosis al compararla con la oral.

Es evidente que se ha avanzado enormemente en la obtención de compuestos más activos y por lo mismo ha sido posible disminuir la dosificación. Sin embargo este adelanto es hasta cierto punto relativo, ya que otro punto de capital interés es el de la tolerancia. La existencia de efectos secundarios importantes y de riesgos de la corticoterapia impide aprovechar en forma

adecuada dichos adelantos. De allí la necesidad de analizar junto con el poder anti-inflamatorio, la tolerancia de cada compuesto. En las Tablas 4 y 5 se intenta sintetizar nuestros conocimientos al respecto y en la Tabla 5 se hallan los cambios en la fórmula quí-

mica que aumentan el poder mineralocorticoide (A) y aquellos que lo disminuyen (B).

En conclusión se puede decir que aunque los adelantos de la investigación bioquímica, farmacológica y terapéutica son grandes, su utilidad queda

TABLA 2

## ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y TERAPEUTICA DE 13 NUEVOS

## HALOESTEROIDES

(Prednisona = 1)

| Compuesto                                                                                                | Actividad biológica (relativa) | Actividad terapéutica | Relación actividad T/B |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Acetato de 6 alfa fluoro-16 alfa hidroxí prednisolona - 16, 17 acetónida (2)*                            | 5                              | menor de 1            | 1/5                    |
| Acetato de 6 alfa fluoro-16 alfa metil prednisolona (3)*                                                 | 15                             | 3 - 4                 | 1/4                    |
| Acetato de 6 alfa, 9 alfa difluoro 16 metil prednisolona (3)*                                            | 75                             | 5 - 6                 | 1/15                   |
| Acetato de 6 alfa fluoro, 16 alfa metil prednisona (4)*                                                  | 12                             | 3 - 4                 | 1/4                    |
| 6 alfa, 9 alfa difluoro, 16 alfa hidroxí prednisolona (2)*                                               | 8 - 9                          | 2 aprx.               | 2/8                    |
| Acetato de 6 cloro, 6 dehidro prednisona (4)*                                                            | 2                              | 2 aprox.              | 2/2                    |
| Acetato de 6 cloro, 16 alfa metil, 6 dehidro prednisona (4)*                                             | 8                              | 2 - 3                 | 2/8                    |
| 6 cloro cortisona-3 etil-enol eter (1)**                                                                 | 2,2                            | 0,5                   | 1/4                    |
| Acetato de 6 alfa cloro, 9 alfa fluoro, 16 alfa hidroxí hidrocortisona, 16 alfa, 17 alfa acetónida (1)** | 31                             | 0,25                  | 1/120                  |
| Acetato de 6 alfa cloro prednisona (1)**                                                                 | 1                              | 0,5                   | 1/2                    |
| Acetato de 6 alfa cloro, 8 alfa fluoro, 16 alfa hidroxí prednisolona, 16, 17 acetónida (1)**             | 96,5                           | No se toleró          |                        |
| 6 alfa cloro prednisolona (1)**                                                                          | 4                              | ?                     |                        |
| Acetato de 6 alfa fluoro prednisolona (1)**                                                              | 15                             | 1 +                   | 1/15                   |

\* Actividad biológica obtenida por el método de la "inhibición del granuloma".

\*\* Actividad biológica obtenida por el método de "involución del timo".

TABLA 3

ESTADO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD MINERALOCORTICOIDE  
Y GLUCOCORTICOIDE DE LOS DIFERENTES ESTEROIDES

| <i>Esteroides</i>               | <i>EFEITOS</i>             |                         |
|---------------------------------|----------------------------|-------------------------|
|                                 | <i>Mineralocorticoides</i> | <i>Glucocorticoides</i> |
| Hydrocortisone                  | 10                         | 1                       |
| Prednisone or prednisolone      | 6                          | 4                       |
| Methyl prednisolone             | 2                          | 5                       |
| Triamcinolone                   | 0                          | 5                       |
| Parametasona                    | 1                          | 15                      |
| Dexametasona                    | 2                          | 30                      |
| Betametasona                    | 1                          | 35                      |
| Difluoro 16 methyl prednisolone | 2                          | 90                      |

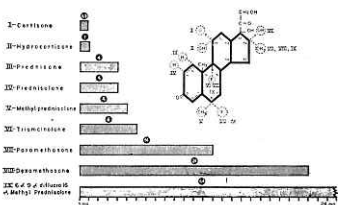


Fig. 1. Poder anti-inflamatorio de diversos esteroides, juzgado por el efecto resolutorio de la inflamación articular en enfermos con artritis reumatoide. Los números en círculos negros indican dicho poder comparado con la hidrocortisona como unidad.

limitada por los hechos antes señalados. Sin embargo, representan un avance en la terapéutica por las siguientes razones.

1º En la actualidad la corticoterapia se ha extendido a mayor número de enfermedades y enfermos.

2º El número de contraindicaciones ha reducido.

3º La tolerancia es mejor al seleccionar el esteroide más adecuado para

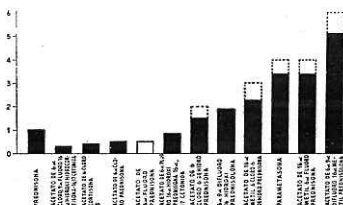
cada enfermedad y condiciones especiales del enfermo.

40 Las indicaciones correctas, y el mejor conocimiento de los efectos fisiofarmacológicos de la corticoterapia, han permitido un manejo más adecuado de los enfermos.

5º El problema económico es menos serio

### B. Indometacina

Durante años todo el esfuerzo de la industria farmacéutica, se concretó a



Estudio comparativo de la actividad terapéutica de diversos halo-esteroides tomando a la prednisona como la unidad.

FIGURA 2

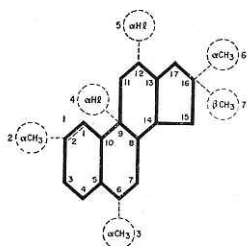
TABLA 4

PRINCIPALES EFECTOS INDESEABLES O SECUNDARIOS DE LOS ESTEROIDES  
EN LOS DIVERSOS TEJIDOS, ORGANOS O PROCESOS ORGANICOS

| <i>Medicamento responsable</i>      | <i>Efecto</i> | <i>Alteración</i>                                                                    | <i>Enfermedad</i>                                                                                               |
|-------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. Esteroides                       |               |                                                                                      |                                                                                                                 |
| 1° Mineralocorticoide               |               | A) Pérdida de K.<br>B) Retención de Na.<br>C) Retención de agua<br>D) Pérdida de Ca. | Hipertensión arterial<br>Insuficiencia cardíaca<br>Insuficiencia renal                                          |
| 2° Metabólico:                      |               |                                                                                      |                                                                                                                 |
| A) Proteico                         |               | Balance nitrogenado negativo                                                         | Disminución del crecimiento y desarrollo corporal, Osteoporosis                                                 |
| B) Carbohidratos                    |               | Aumento de la gluconeogenesis                                                        | Diabetes esteroidea                                                                                             |
| C) Grasas                           |               | Alteración de los lípidos (Hormonal)                                                 | Depósitos anormales de grasas<br>Hipercolesteremia                                                              |
| 3° Endocrino:                       |               |                                                                                      |                                                                                                                 |
| A) Hipofisis                        |               | Disminución del H.A.C.T.;<br>T.T. y S.T., etc.                                       | Insuficiencia supra-renal, hipotirodismo, etc.                                                                  |
| B) Directo                          |               |                                                                                      | Apariencia cushinoide                                                                                           |
| 4° Inmunológico:                    |               | Formación de anticuerpos, protección celular, etc.                                   | Aumento de la incidencia o agravación de diversas infecciones                                                   |
| 5° Sobre diversos organos y tejidos |               |                                                                                      |                                                                                                                 |
| A) Estómago                         |               | Secreciones gástricas                                                                | Úlcera péptica                                                                                                  |
| B) Páncreas                         |               | ¿Obstrucción?                                                                        | Pancreatitis                                                                                                    |
| C) Sistema nervioso                 |               | Aumento de la actividad psico-motora. Angitis                                        | Psicopatías neuritis                                                                                            |
| D) Vascular                         |               | Angitis                                                                              | Angitis                                                                                                         |
| E) Tejido óseo                      |               | Aumento del catabolismo. Pérdida de la angitis                                       | Osteoporosis osteolisis                                                                                         |
| F) Tejido muscular                  |               | Pérdida de K, angitis, etc.                                                          | Miopatías                                                                                                       |
| G) Ojos                             |               | ¿Enzimático?                                                                         | Catarata subcapular posterior                                                                                   |
| H) Piel                             |               | Alteraciones en el metabolismo y bioquímica del tejido conjuntivo                    | Acné, alopecia, hirsutismo y vivices                                                                            |
| I) Diversos                         |               | Endocrina metabólica, etc.                                                           | Síndrome de "rebote" malignización de la enfermedad, hipercortisonismo aumento de la diseminación de metástasis |

estudiar diversos esteroides. En 1962, se nos facilitó por primera vez en México la indometacina para su investi-

gación. Durante más de 4 años se han hecho investigaciones y en 1963 presentamos un trabajo en Sydney, Australia, con los resultados (Tablas 6 y 7).



MODIFICACIONES A LA FORMULA BASICA DE LOS ESTEROIDES QUE AUMENTAN EL PODER ANTI-FLAMATORIO

FIGURA 3

AHORRO EN DOSIS DE MANTENIMIENTO CON LA ADMINISTRACION POR VIA INTRAMUSCULAR, COMPARADA CON LA PER ORAL

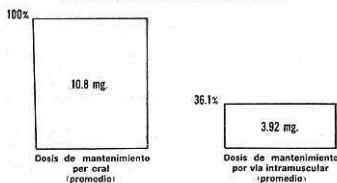


FIGURA 4

TABLA 5  
ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS INDESEABLES  
DE DIVERSOS ESTEROIDES

| Efectos indeseables                 | Hidrocortisona | Prednisona y prednisolona | Metil-prednisolona | Triamsinolona | Parametasona | Dexametasona | Difluoro 16 metil prednisolona |
|-------------------------------------|----------------|---------------------------|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------------------------|
| Úlcera péptica                      | +              | +                         | +                  | +             | +            | +            | +                              |
| Osteoporosis                        | +              | +                         | +                  | +             | +            | ++           | ++                             |
| Actividad diabética                 | +              | +                         | +                  | +             | +            | +            | +                              |
| Sistema nervioso                    | Depresión      | ++                        | ++                 | +             | +            | ++           | ++                             |
|                                     | Euforia        | ±                         | ±                  | ++            | ±            | ±            | ±                              |
| Púrpura equimosis                   | +              | ++                        | +++                | ++            | +            | ++           | ++                             |
| Alteraciones cutáneas (cushinoides) | ++             | +                         | +                  | +++           | +            | +++          | +++                            |
| Aumentó apetito                     | ++             | +++                       | ++                 | ±             | +            | ++++         | ++++                           |
| Aumentó peso                        | ++             | +++                       | +                  | pérdida       | +            | ++++         | ++++                           |
| Alteraciones del desarrollo         | +              | +                         | +                  | +             | +            | ++           | ++                             |
| Miopatía                            | +              | +                         | +                  | ++            | +            | ++           | +                              |

TABLA 6

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON IDOMETACINA A DOSIS MEDIANAS (75 A 150 MG.) EN 20 ENFERMOS CON ARTRITIS REUMATOIDE

| Resultados<br>(efecto anti-inflamatorio) | No. de enfermos y porcentaje | EFECTOS SECUNDARIOS |                               |              |             |             |               |              | TOTAL (60%) |
|------------------------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------|-------------|-------------|---------------|--------------|-------------|
|                                          |                              | Cefalea (30%)       | Hiperacidéz o gastritis (15%) | Náusea (10%) | Vómito (5%) | Úlcera (5%) | Diarrea (10%) | Vértigo (5%) |             |
| Muy buenos o buenos                      | 12(60%)                      | 4(20%)              | 2(10%)                        | 2(10%)       | 1(5%)       | 0           | 2(10%)        | 0            |             |
| Regulares                                | 7(35%)                       | 1(5%)               | 1(5%)                         | 0            | 0           | 1(5%)       | 0             | 1(5%)        |             |
| Malas                                    | 1(5%)                        | 1(5%)               | 0                             | 0            | 0           | 0           | 0             | 0            |             |

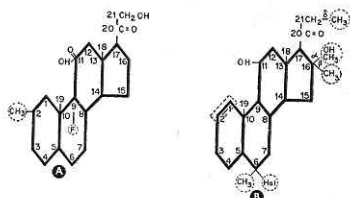


Fig. 5. Los cambios de la fórmula básica de los esteroides que aumentan (A) o disminuyen (B) el poder mineralo-corticoide se encuentran rodeados con línea punteada.

Se puede concluir que la indometacina tiene un efecto anti-inflamatorio importante. Su tolerancia a dosis me-

dias es bastante buena. Sus indicaciones son múltiples, y en relación con la existencia de procesos inflamatorios. En este sentido su utilidad es parecida a la de los corticosteroides, pero ligeramente menos efectiva, sobre todo en cuanto al control del dolor. Es especialmente útil en los casos en que se necesita y sea difícil disminuir o retirar la corticoterapia.

## II. ESTUDIO COMPARATIVO EXPERIMENTAL

Es difícil hacer una valoración comparativa del poder anti-inflamatorio de

TABLA 7

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO PROLONGADO DE INDOMETACINA EN 10 ENFERMOS CON ARTRITIS REUMATOIDE

| Resultados<br>(efecto anti-inflamatorio) | No. de enfermos y porcentaje | EFECTOS SECUNDARIOS - TOTAL 60% |               |                               |               |
|------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
|                                          |                              | Cefalea (40%)                   | Náuseas (40%) | Hiperacidéz o gastritis (10%) | Diarrea (10%) |
| Excelentes                               | 1 (10%)                      | 0                               | 0             | 0                             | 0             |
| Muy buenos o buenos                      | 5 (50%)                      | 1 (10%)                         | 2 (20%)       | 1 (10%)                       | 1 (10%)       |
| Regulares                                | 3 (30%)                      | 2 (20%)                         | 1 (10%)       | 0                             | 0             |
| Malos                                    | 1 (10%)                      | 1 (10%)                         | 1 (10%)       | 0                             | 0             |

TABLA 8

TECNICAS DE EXPERIMENTACION PARA EL ESTUDIO  
DEL "PROCESO INFLAMATORIO"

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1o. Granuloma                                 | <div> <div>Acción química</div> <div>           Aceite de croton<br/>           Formalina<br/>           Polvo de mostaza<br/>           Etc.         </div> </div> <div> <div>Acción física</div> <div>           Algodón<br/>           Kaolin<br/>           Etc.         </div> </div> |
| 2o. Edema (local)                             | <div>           Formalina<br/>           Mostaza<br/>           Caragenina<br/>           Serotonina<br/>           Clara de huevo<br/>           Dextran<br/>           Kaolin<br/>           Etc.         </div>                                                                         |
| 3o. Formación tisular<br>(Tissue scaffolding) |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

diversos agentes terapéuticos. Sin embargo, cuando existe un proceso inflamatorio apreciable objetivamente, como es el caso de la artritis reumatoide, es factible observar las modificaciones del mismo bajo de acción de algún fármaco.

La inflamación puede ser producida experimentalmente en diversos animales. En la Tabla 8 se encuentran las técnicas más usadas.

En la Tabla 9 se hallan dichas técnicas aplicadas al estudio comparativo de algunos fármacos.

Si se analizan y traducen las dosis empleadas en la experimentación, a las habitualmente usadas en los enfermos a niveles terapéuticos, se puede concluir que los corticosteroides tienen mayor actividad que los demás, en cuanto a la inhibición del granuloma. Por lo que respecta al edema comparte el primer

lugar con los anti-alérgicos y al ácido acetilsalicílico.

El mecanismo de acción es muy complejo. En el caso de los corticosteroides, dicho mecanismo es conocido por lo menos en algunos de sus aspectos. En la Tabla 10 se enumeran parte de los efectos de la corticoterapia a través de los cuales puede modificarse el proceso inflamatorio.

Los esteroides protegen las células y tejidos inflamados de la acción nociva de sustancias como la leucotaxina, exudina, necrosina y pirexina, existentes en la inflamación de acuerdo con los trabajos de Menkin. Asimismo disminuye en la célula la formación de sustancias pro-flogísticas. Desaparece el aumento de la permeabilidad vascular y la diapedesis celular. A nivel enzimático y bioquímico, es evidente el efecto sobre la 5-hidroxitriptamina,

TABLA 9

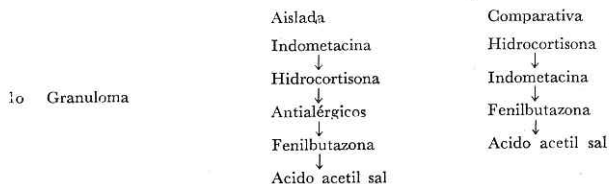
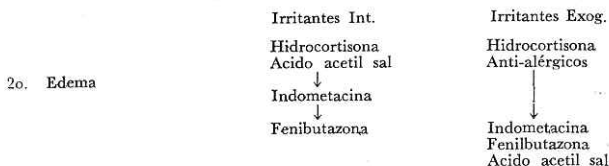
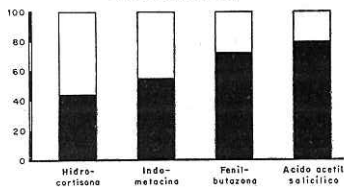
ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA EXPERIMENTAL  
DE DIVERSOS AGENTES TERAPEUTICOS*Técnica de algodón**Técnicas*ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO ANTHNFLAMATORIO  
DE DIFERENTES FARMACOS, JUZGADO POR LA PRUEBA DEL  
GRANULOMA (algodón)

FIGURA 6

histamina, etc. Inmunológicamente se ha demostrado la inhibición en la producción de anti-cuerpos; esto debido en parte a su efecto anti-anabólico proteico y a nivel celular al impedir su formación por las células plasmáticas.

En el momento actual nuestros conocimientos sobre el mecanismo de acción de los demás compuestos no esteroides con efecto anti-inflamatorio no nos permiten hacer alguna consi-

TABLA 10

INFLUENCIA SOBRE DIVERSOS FACTORES QUE INTERVIENEN  
EN EL "PROCESO INFLAMATORIO"

|                                 | <i>Esteroides</i> | <i>Otros</i> |
|---------------------------------|-------------------|--------------|
| 1º Protección celular o tisular | x                 |              |
| 2º Enzimático, etc.             | x                 |              |
| 3º Metabólico                   | x                 |              |
| 4º Endocrino                    | x                 |              |
| 5º Inmunológico                 | x                 |              |

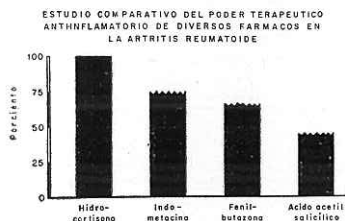


FIGURA 7

deración al respecto. Por lo mismo en la Tabla 10 no se anotan.

### III. ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO TARAPÉUTICO

Si es difícil comparar experimentalmente en animales la actividad anti-

inflamatoria de diversos compuestos, más difícil es su valorización terapéutica en los enfermos, donde las condiciones de observación son sumamente variadas y complejas, sin embargo, con un fin práctico se hará dicha comparación, sobre todo analizando el poder anti-inflamatorio en función de tres parámetros: intensidad, rapidez y frecuencia de la mejoría del proceso inflamatorio. Teniendo en cuenta dichos puntos, la Tabla 7 muestra los resultados. En ella se puede apreciar cómo los corticosteroides tienen un mayor poder resolutivo del proceso inflamatorio, juzgado a través del grado, rapidez y frecuencia de la mejoría.