TRABAJO DE INGRESO

Inflamación y tratamiento antiinflamatorio. Un reto de todos los tiempos

GABOR KATONA-SALGO*

Hasta hace relativamente poco tiempo la inflamación fue considerada como un mecanismo de "defensa" del organismo. Hunter, en el siglo pasado, señaló que en vez de una enfermedad es más bien un proceso reactivo inespecífico del organismo, que en muchas ocasiones, en lugar de dañarlo, lo beneficia. En la actualidad se considera como un conjunto de reacciones sistémicas o mecanismos de diferentes células y de sus productos, mediadores químicos, enzimas y otras substancias con acción y potencia inapreciables y de enorme importancia en la homoestasis del organismo. El incremento de los conocimientos nos ayuda a comprender mejor el mecanismo de acción de sus componentes y ayuda al cuerpo para controlar y evitar el daño irreversible.

En la práctica clínica la búsqueda de un antiinflamatorio eficaz y mejor tolerado debe abarcar la selección del mas idóneo de acuerdo con sus mecanismos de acción: su farmacocinética, la potencia, dosis, presentación farmaceútica y la expectación de parte del paciente. Es importante por una parte conocer los mas pequeños detalles del proceso inflamatorio y por la otra el efecto y tolerancia de los diferentes antiinflamatorios para asegurar la máxima eficacia de la substancia sobre el proceso inflamatorio. Todo eso es sin duda un reto de nuestra época y de todos los tiempos.

Abstract

It was not until a relatively short time ago, that inflammation was considered as a "defense" mechanism of the body. During the last century, Hunter pointed out that instead of being a disease, inflammation was a nonspecific reactive process of the body, which most of the times instead of making harm was beneficial. Now a days, the inflammatory response is recognized as a complex process of reactions, in which chemical mediators, enzymes, different cells and their substances take an important place in the body homeostasis. The increase of knowledge has been helping in the better understanding in the mechanisms and actions that these substances exerts, and through them, to be able to control inflammation and avoid irreversible damage. In the clinical practice the search for an effective and better tolerated anti-inflammatory must include several points: its pharmacokinetics, efficacy, doses, pharmaceutical presentation, tolerance, patient acceptance and cost. The relevance of knowledge of all the different pathways of inflammation in one hand, and the utility of different anti-inflammatory drugs who can assure the efficacy in the inflammatory response on the other has been a challenge in the past, and still is a challenge of our era.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 31 de Agosto de 1988.

*Académico numerario. Servicio de Reumatología. Hospital General. Secretaría de Salud.

Hasta hace relativamente poco tiempo, la inflamación fue considerada como un mecanismo de "defensa" del organismo. John Hunter (1728-1793), famoso cirujano e investigador inglés, fue uno de los primeros en señalar que la inflamación no era "la enfermedad" específica que Celso caracterizó con cuatro signos cardinales: dolor, tumor, rubor y calor y a los que Galeno agregó la limitación funcional, sino más bien un proceso reactivo inespecífico del cuerpo que en muchas ocasiones, en lugar de dañarlo lo beneficia.

Según algunos autores, la inflamación es indispensable para la sobrevivencia de la especie. El proceso inflamatorio es considerado en la actualidad como un complejo formado por un sin número de reacciones bioquímicas, activación de sistemas, células, substancias químicas, enzimas, etc., de enorme importancia en la homeostasis del organismo que, sin embargo, en una de las fases del proceso inflamatorio, puede causar daño antes de lograr el control del agente agresor y pasar a una etapa crónica de reconstrucción. El conocer mejor el mecanismo de la respuesta inflamatoria nos acerca más y más a su posible control

En la actualidad las drogas constituyen la piedra angular de la terapia antirreumática, pocas personas se escapan de un tratamiento con estos compuestos a lo largo de su vida.

La investigación de los antiinflamatorios no hormonales es hoy en día una de las áreas de la farmacología de mayor potencia. En 1983, había 70 compuestos diferentes en el mercado y alrededor de 140 en investigación, mientras que hasta hace 55 años el ácido acetil salicílico era el único antiinflamatorio existente. En 1983, la venta mundial total de estas substancias fue de 3 000 millones de dólares y sólo en los E.U. la cifra llegó a 1 530 millones de dólares; para 1987, se calculó la venta total en 2 459 millones de dólares. En 1982, se vendieron antiinflamatorios para 3 millones de pacientes por día en los Estados Unidos.

En el Reino Unido, 8 de 30 millones de reumáticos consultan médicos generales; en otras palabras, 23 por ciento de las consultas del médico general son por enfermedad reumática. La mayoría de estos enfermos reciben algún antiinflamatorio no hormonal; por otro lado, se venden muchos millones de tabletas de aspirinas, paracetamol y otros analgésicos y antiinflamatorios sin receta, lo que señala la magnitud del problema de la inflamación y su tratamiento y la importancia cada vez mayor que obtiene en la investigación básica y clínica.

La inflamación puede ser definida como una respuesta dinámica, del tejido vascularizado, a un estímulo que rompe el equilibrio homoestático tisular, que finaliza con la destrucción permanente del mismo o con cicatrización completa.

La inflamación aguda es resultado de cambios hemodinámicos que conducen a dilatación del lecho vascular e incremento de la permeabilidad capilar con acumulación de infiltrado celular asociado o no a destrucción tisular. El proceso finaliza en forma diferente quizás por la intervención de un gran número de factores celulares, tisulares y productos químicos cuya participación cuantitativa puede determinar o modificar, desviar o enderezar la respuesta inflamatoria, mediadores químicos, desde la histamina [1] y serotonina a través de las prostaglandinas, tromboxanos [2] y leucotrienos,[3] enzimas lisosomales e interleuquinas, fragmentos del complemento C_3, etc., anafilatoxinas, substancias quimiotácticas, linfocitos, interferones, reguladores de la respuesta inmune, protenías plasmáticas,[4] el factor de Hageman[5] y los de coagulación del complemento y de la fibronolisis, la substancia de acción lenta de la anafilaxia (srs-a), etc., participan en esta maravillosa orquesta del organismo más perfecto de la creación.

En la Fig. 1, intenté anotar "todos" los participantes en el proceso inflamatorio; sin embargo, estoy seguro de que está lejos de ser completo, pero no por las limitaciones de mis conocimientos, ni por la dinámica de la investigación, sino por la complejidad misma del fenómeno.

La historia de la investigación del proceso inflamatorio está llena de sorpresas, enigmas, grandes entusiasmos, contribuciones importantes y realmente poca frustración y mucho estímulo.

En este momento el proceso inflamatorio se parece a un *iceberg* donde la punta visible, mejor conocida siempre, es más pequeña que la parte sumida bajo las aguas.

Mi esquema, supuestamente actualizado, está hecho con lápiz intencionalmente, para permitir cualquier modificación sobre la marcha.

Uno de los fenómenos más importantes es la migración y la acumulación celular, al principio polimorfonucleares y posteriormente mononucleares, en la zona dañada.

Cada una de las estirpes: linfocitos, células plasmáticas y macrófagos tienen diferentes tareas. El infiltrado crónico puede adoptar modalidades peculiares: metaplasia de macrófagos, células gigantes, inflamación granulomatosa, etc. Según Ruy Pérez Tamayo,[6] el infiltrado puede ser: a) reactivo, daño tisular producido por algún agente patógeno; b) inespecífico, ya que diferentes agentes patógenos generan la afluencia de las mismas (PMN, mononucleares, etc.) y c) protector benéfico, ya que contribuye a combatir al agente patógeno y restituir la continuidad tisular. Por otro lado existen otros tipos de infiltrados inflamatorios crónicos diferentes, por ejemplo el de la tiroiditis de Hashimoto, o la misma sinovitis crónica reumatoide, etc., que es: a) primario, no reactivo y que no es consecuencia directa del daño, b) específico, las células linfáticas están sensibilizadas específicamente contra varios antígenos (tiroides, membranas sinovial, etc. y c) agresivo, en las cuales las células del infiltrado son las responsables del daño tisular. De hecho, Fassbender,[7] considera al panus reumatoide una proliferación destructiva y preneoplásica.

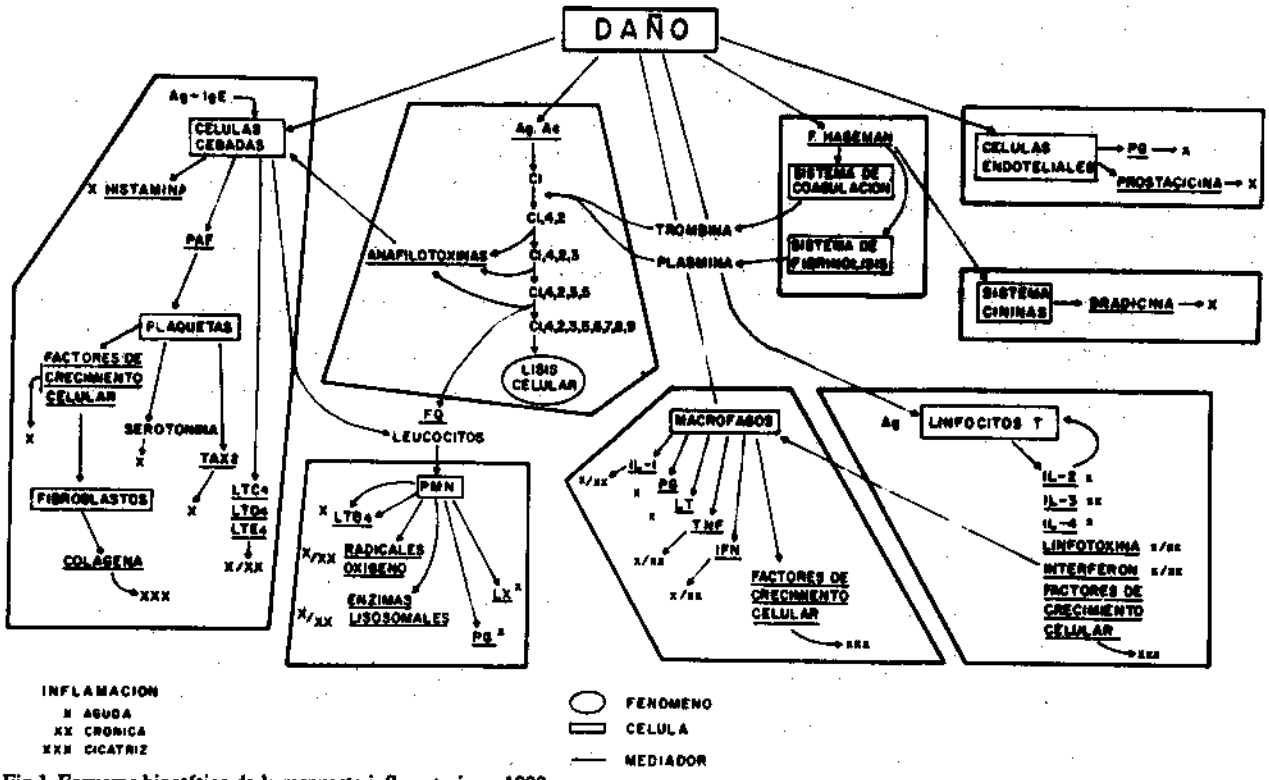

Fig. 1. Esquema hipotético de la respuesta inflamatoria en 1989.

El infiltrado inflamatorio

Sus células, las substancias liberadas de muchas de ellas, otros productos celulares mediadores químicos, enzimas, productos de la activación del sistema del complemento de la coagulación, etc., son amplificadores de la respuesta inflamatoria pero, al mismo tiempo, parecen actuar en forma inversa protegiendo al organismo, modificando y reconstruyendo el daño. Todo parece paradójico y contradictorio, algo que no se esperaría de la naturaleza; debe existir algún ordenador, algún director de esta orquesta.

El desenlace probablemente depende de la cantidad, de las proporciones y el predominio de uno u otro de los factores, quizás de la sincronización o la asincronía y la frecuencia de la aparición de los diferentes componentes en este cúmulo de participantes.

Nuestro gran reto es el manejo del proceso inflamatorio. Pero, ¿qué es lo que buscamos?: ¿bloquear cada uno de los componentes?, ¿bloquear una parte o estimular otra? ¿buscar el balance? ¿modificar el curso de la enfermedad?, etc. Y si logramos todo esto, ¿qué ganamos?, ¿salvaremos al organismo?, ¿lo condenaríamos, provocando el holocausto? Si alguna vez se descubre un fármaco antiinflamatorio "perfecto", pluripotente, ¿sería la solución? Por un lado creo que sería utópico, y simplemente al mirar la Fig. 1, esquema seguramente no completo de la inflamación, difícilmente podría existir esta panacea.

Por otro lado, qué haríamos con esta "bomba de tiempo" en la mano... ¿dependería su efecto de la dosificación?; ¿qué va a suceder?

En el infiltrado más agresivo el resultado estaría más cerca de lo deseado, mientras que en la simple inflamación requeriría la aplicación de un compuesto terapéutico, por ejemplo, antibiótico; la mayoría de los infiltrados son mixtos, de tal forma que sustancias que tienen el poder de actuar parcialmente, por ejemplo, sobre los fenómenos inmunológicos, logran modificar el proceso.

Las proporciones varían en el mismo sujeto y en la misma lesión, reflejando las oscilaciones progresivas del organismo y los diferentes biorritmos o simplemente la historia natural de la enfermedad; si logramos suprimir, bloquear o eliminar los diferentes componentes de la inflamación, quién sabe qué va a pasar en la artritis reumatoide, en el síndrome de Sjogren y en tantos otros padecimientos caracterizados por la infiltración celular, crónica, etc. Naturalmente los bioquímicos seguirán sintetizando nuevos compuestos, los farmacólogos seguirán investigando sus propiedades y los clínicos probándolos en sus pacientes en busca del antiinflamatorio ideal, hasta que, al encontrarse, seguramente proporcio-

naría resultados no sólo interesantes sino también dramáticos y totalmente inesperados e incalculables. No existe aún el antiinflamatorio perfecto; sin embargo, la investigación para buscar nuevos productos con más potencia y menos efectos indeseables es una de las áreas más activas, más prometedoras y sin duda más productivas de la bioquímica, la farmacología y la investigación clínica de nuestro tiempo.

En los últimos 30 años hemos tenido la oportunidad de investigar, en el Instituto Nacional de Cardiología y el Hospital General de México, de 85 a 90 substancias nuevas, la mayoría de antiinflamatorios no hormonales (AINH) en aproximadamente 170 estudios. Varios de los productos investigados resultaron eficaces y bien tolerados y actualmente se utilizan ampliamente en la terapia antiinflamatoria; muchos nunca llegaron a ocupar un lugar importante en el inmenso arsenal de los antirreumáticos. Los antiinflamatorios no hormonales (AINH) poseen la capacidad de controlar el proceso inflamatorio modificando o suprimiendo la acción de los diferentes circuitos, síntomas mediadores químicos y reacciones enzimáticas, eventos celulares y vasculares responsables del daño ocasionado por la reacción inflamatoria.[8]

Los AINH tienen propiedades comunes: 1) casi todos o por lo menos los principales son ácidos orgánicos débiles, 2) inhiben la síntesis de la prostanoide, 3) disminuyen la producción de los radicales libres de 0_2 y superóxidos (factores proinflamatorios muy potentes) y 4) interactúan con la adenil ciclasa y alteran la concentración intracelular de AMP cíclico e inhiben la activación de los neutrófilos.[9,10,11]

La selección de los antiinflamatorios depende del mecanismo de acción fármacocinética, eficacia, dosis, presentación, posibles combinaciones, tipo de enfermedad, aceptación y expectativas del paciente y finalmente sus costos.

Mecanismos de acción

Existe un gran número de evidencias y otras tantas hipótesis para explicar cómo actúan sobre los mediadores químicos enzimas, células, sistemas, etc. El descubrimiento de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por el ácido acetil salicílico, hecho por Vane y col.,[12,13] fue indiscutible y de enorme importancia e hizo a su autor merecedor del premio Nobel. De acuerdo con las investigaciones recientes, algunos de estos agentes actúan inhibiendo la lipoxigenasa y suprimiendo la producción de leucotrienos, especialmente el B4 (LTB), un activador de los neutrófilos sumamente importante.

La inhibición no selectiva de la síntesis de la prostaglandina implica también manifestaciones indeseables, por ejemplo, gastrointestinales.[15]

Farmacocinética

El conocimiento de la farmacocinética de estas drogas es de suma importancia ya que la forma de administración, dosis, reacciones adversas, indicaciones y contraindicaciones dependen mucho de ella.

Eficacia

Casi todos los AINH considerados buenos tienen la misma eficacia, esto ha sido demostrado en diversos estudios clínicos. La diferencia en la dosis recomendada como 5 mg, 50 mg, 500 mg, no tiene mayor importancia práctica.

Un requisito indispensable es que la dosis óptima sea determinada y fundamentada con estudios a corto y largo plazo. Es de interés comentar que en las personas mayores, en forma diferente a las de menor edad, muchas veces estas diferencias se deben a variaciones en la absorción, biodistribución y metabolismo de las drogas.

Tolerancia

Las reacciones indeseables son muchas veces consecuencia directa del mecanismo de acción y la farmacocinética del compuesto. Las más frecuentes, gastritis, son debidas al efecto supresor de la producción de prostagalandinas, especialmente aquellas de efecto citoprotector (PGE_2). La nefrotoxicidad también tiene relación con la inhibición de prostaglandinas.

Dosificación

Debe ser práctica y cómoda, por ejemplo, una o dos veces al día, dosis nocturna para el dolor nocturno y para la rigidez matutina, etc.

Presentación

La biodistribución depende de la absorción y metabolismo, lo que está estrechamente relacionado con la forma farmacéutica utilizada: tabletas, cápsulas, supositorios, líquido inyectable, pomadas, diferentes sistemas de liberación retardada, etc.

Combinación

Es recomendable combinar analgésicos puros con AINH para aprovechar el mayor efecto analgésico junto con la mayor potencia antiinflamatoria.

El tipo de la enfermedad

La respuesta a los AINH es frecuentemente diferente; muchas veces depende de si se trata de un proceso agudo o crónico monoarticular o poliarticular; la gota y la espondilitis anquilosante tienen antiinflamatorios de elección, como la fenilbutazona, indometacina, naproxen, lo que es un fenómeno no bien explicado.

La aceptación por parte del paciente (compliance)[16]

Es uno de los puntos mas importantes en la selección de los antiinflamatorios; de esto depende el resultado del tratamiento, con relativa frecuencia. La aceptación, preferencia y opinión del paciente influye notablemente en el valor de la droga. Según estadísticas del Reino Unido, solamente el 50 por ciento de los pacientes con terapia prolongada sigue concienzudamente el tratamiento y, a corto plazo, el 25 por ciento de los casos lo abandona.

Costos

Con frecuencia se llama a los AINH aspirinas caras. Sin embargo el costo se justifica, muchas veces, por el efecto rápido y sostenido y la frecuencia menor de efectos colaterales. Naturalmente, no existe ninguna regla en este aspecto.

La expectativa del enfermo

Es determinante en la selección de la droga la automedicación; los medicamentos caros, extranjeros, son más atractivos y tienen un efecto psicológico especial para cualquier enfermo crónico. La selección de AINH debe estar fundamentada en la experiencia del médico, reforzada con los resultados de ensayos clínicos prolongados en diferentes condiciones y dosis, tomando en cuenta la opinión del paciente y sus expectativas, la tolerancia y costo de tratamiento.

Reto

Menciona el título de la revisión panorámica, con la que realmente se intentó señalar los grandes adelantos realizado en ésta área en las últimas décadas de este siglo, que sin duda va a llevar el adjetivo de *El siglo de los grandes descubrimientos*, realmente válidos en todas las áreas de la ciencia así como en el campo de la inflamación, con el agravante de que tantas novedades y tantas enseñanzas significan un verdadero reto para comprender la utilidad de cada uno de ellos y sus aplicaciones en la práctica para la mejor comprensión del fenómeno inflamatorio y su importancia, y para estimular la búsqueda del antídoto pluripotente y bien tolerado. Todo esto es realmente un reto de nuestra época y de todos los tiempos.

Referencias

1. BUSSE, W.W.: *Histamine: mediator and modulator in inflammation*. En Huskisson, J.C. (ed.): *Chemical messengers of the inflammatory process*. Amsterdam, Elsevier, North Holland Biomedical Press, 1979, pág. 1
2. McGRIFT, J.C.: *Prostaglandins, prostacyclin and thrombaxanes*. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1981; *21*:479.
3. HAMMERSTRÖM, S.: *Leukotrienes*. Ann. Rev. Biochem, 1983; *52*:355
4. HOLGATE, S.T. y CHURCH, M.K.: *Control of mediator release form mast cells*. Clin. Allergy. 1980; *12*(Supl.):5
5. KAPLAN, A.P.: *Hagemen factor dependant pathways: mechanism of initiation and bradykinin formation*. Fed. Proc. 1983; *42*:3223
6. PEREZ TAMAYO, R.: *Inflamación crónica y antiinflamatorios no hormonales*. México, Simposium Syntex, 1985, pág. 85.
7. FASSBENDER, H.G.: *Pathologie Rheumatischer Erkrankungen*. Berlin, Springer Verlag. 1975.
8. KATONA, G.: *Antiinflamatorios no homonales*. Revista Brazileira de Reumatologia. 1986; *XXVI*: 4
9. NUKI, G.: *Non steroidal analgesic and anti-inflamatory agents*. Br. Med. J. 1983; *287*:39.
10. HUSKISSON, E.V.: *Classification of antirheumatic drugs*. Clin. Rheum. Dis. 1979; *5*:353.
11. DAVIES, P.; BAILEY, P.J. y GPLDENBERG, M.M.: *The role of arachidonic acid oxigenation products in pain and inflammation*. Ann. Rev. Immunol 1984; *2*:335
12. KATONA, G.: *The choice of the ideal antiinflammatory drug*. Int. J. Clin. Pharmacol. Rev. 1981; *1*:9
13. VANE, J.R.: *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs*. Nature New Biol. 1971; *231*:232,
14. HIGGS, G.A. y MONCADA, S.: *The mode of action of anti-inflammatory drugs which prevent the peroxidation of arachidonic acid*. Clin. Rheum. Dis. 1980; *6*:675.
15. PERCY, J.S.: *Gastric mucose, epigastric distress and antiflammatory drugs*. J. Rheumatol. 1983; *9*:351.
16. CAPPEL, H.A. y RENNIE, J.A.N.: *Patient complice: a novel method of testing non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis*. J. Rheumatol. 1979; *6*:594.

COMENTARIO OFICIAL

GREGORIO MINTZ*

Agradezco a la Mesa Directiva la distinción que me hizo al señalarme para hacer el comentario oficial al trabajo de ingreso del doctor Gabor Kátona, que acabamos de escuchar. El tema tratado es muy importante y considero que la evolución del concepto de la inflamación está actualmente en un punto crítico, ya que no satisface las necesidades de los conocimientos actuales. Trataré de explicar esto de la manera mas breve posible.

Desde Celso y Galeno, en el siglo II de nuestra era, se anota que la inflamación es una enfermedad específica, cuyas manifestaciones son el rubor y tumor con calor y dolor. Este concepto permanece inmóvil durante 16 siglos, hasta que Hunter en 1794, en su *Tratado sobre la sangre, la inflamación y las heridas de bala* señala dos cosas: primero, que la inflamación no es una enfermedad específica sino un proceso patológico general que resulta de muchas causas, y segundo, que algunos efectos de la inflamación pueden ser saludables o benéficos.

Poco después, con los estudios microscópicos de Cohnheim sobre los leucocitos polimorfonucleares y más tarde con los de Metchnikoff sobre la fagocitosis se estableció de manera más sólida y aparentemente definitiva que la inflamación tiene un papel benéfico y protector.

Nos enfrentamos entonces a dos conceptos opuestos: uno que afirma que la inflamación es la enfermedad y el otro que asegura que la inflamación es benéfica. Actualmente sabemos que la inflamación es las dos cosas, a veces cada una de ellas, a veces las dos en forma simultánea o sucesiva; y hemos llegado a este conocimiento a través del examen objetivo de la inflamación y de definir las circunstancias en las que su presencia tiene como consecuencia algún beneficio para el organismo y las ocasiones en que la inflamación produce daño al sujeto.

Mucho de lo que nos sirve para apoyar esta nueva postura respecto a la inflamación se deriva de los conocimientos recientes sobre inmunopatología. El infiltrado "inflamatorio" empieza a adquirir un carácter ambiguo: ya no se trata exclusivamente de la afluencia de células fagocíticas al sitio donde se encuentra el agente agresor, sino que también están presentes y, en ciertos casos, en forma predominante, elementos celulares linfoides cuya presencia sólo se explica por mecanismos inmunológicos, muchos de ellos de carácter francamente agresivo. El sentido biológico de la inflamación en un forúnculo es claro: el infiltrado está constituido por leucocitos polimorfonucleares cuya función es fagocitar y destruir a los gérmenes responsables de todo el proceso; por otro lado, la infiltración de células mononucleares y plasmáticas en la glándula salival de un síndrome de Sjogren, que habitualmente se diagnostica como "inflamación crónica" (o lesión linfoepitelial benigna, de acuerdo con la OMS), tiene en la actualidad un significado totalmente opuesto: las células son las responsables del daño tisular, son los mensajeros de la destrucción. En el primer caso es legítimo hablar de la inflamación como mecanismo de "defensa", mientras que en el segundo es igualmente apropiado señalar al proceso inflamatorio como un mecanismo de "agresión".

Lo anterior puede resumirse diciendo que hay inflamaciones e inflamaciones; en otras palabras, el término mismo, "inflamación", ha envejecido y ya no satisface las necesidades exigidas por los nuevos conocimientos. Sin embargo, la palabra "inflamación" ha estado entre nosotros desde hace más de 18 siglos y todos sabemos que la tradición pesa más que muchas otras fuerzas, incluyendo la lógica al principio, y la ciencia al final. El término "inflamación" engloba un grupo básicamente heterogéneo de procesos, todos ellos caracterizados por la afluencia de células hematógenas al sitio lesionado, pero cuyos mecanismos, consecuencia y significado biológico son totalmente distintos.

Por todo esto parece que ha llegado el momento de introducir nueva nomenclatura para caracterizar cada uno de los diferentes tipos de inflamación.

Dr. Katona, le damos la más cordial bienvenida a esta nuestra Academia Nacional de Medicina, en la que esperamos escuchar sus contribuciones al avance de la ciencia médica.

*Académico titular. Servicio de Reumatología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.