

**Autor:**

Dr. Luis A Urgelles

Neurofisiólogo clínico, investigador titular y doctor en Ciencias Médicas

Instituto de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría

Academia de Medicina. Sofía, Bulgaria

Instituto de Medicina Tradicional: Hanói y Saigón,

Viet Nam

Profesor BLS, MDC, en Miami, Florida, EUA

# Dolor vs. inflamación: nuevas ideas sobre su evaluación y control

## Pain vs. inflammation: new ideas on its evaluation and control

### ABSTRACT

Inflammation is a word that comes from the Latin term *inflammare* or *inflammatio* (to light a fire). It is a process in which the organism fights an irritating agent in the receptors (nociceptors) and it is essentially characterized by pain, tumoration, heat, blush and functional impotence. Nociceptors are sensitive to damage and act as transducers, conducting nervous impulses to the central nervous system, through small A-Delta Fibers (quick and myelinated) for acute pain, and C Fibers (slow and unmyelinated) for chronic pain.

When tissue is damaged, its cells release different substances that produce dilation of the blood vessels and, consequently, a greater bloodstream into the target area. Besides, in affected tissues, inflammatory exudates increase capillary permeability, leukocyte migration, cytokine presence and other local processes that agitate and "irritate" nerves end, making impossible the physiological function of the area. All of this within the Arachidonic acid cascade.

Inflammatory response serves the defensive purpose of isolating and destroying the harmful agent, as well as repairing the damaged tissue or organ. When it is sustained chronically there is destruction of local tissue, being difficult to restore the missing functions.

Inflammation can be of short length when associated to physiological pain, but when it is held beyond the expected time, must be considered as chronic and it is the result of the neuronal irritation at receptors level for a long time, with periods of more or less intensity. In this state an effective treatment is needed, avoiding side effects.

In this work we discuss the importance of clinical control of inflammation, with specific formulas for specific locations, using mediators as hormones, neuropeptides and others, with a similar dosage to that found in the organism, with the purpose of restoring biologic optimal conditions, avoiding unintended and side effects, according to Physiological Regulation Medicine.

Keywords: pain, inflammation, neuronal irritation, cyclooxygenases, interleukins,  $\beta$ -endorfine.

La palabra INFLAMACIÓN proviene del latín *inflammare* o *inflammatio* (encender fuego). Es un proceso donde el organismo lucha contra un agente irritante a nivel de los receptores (nociceptores) y se caracteriza esencialmente por dolor, tumor, calor, rubor e impotencia funcional. Los nociceptores son receptores sensibles al daño, actúan como transductores y conducen impulsos nerviosos a través de pequeñas Fibras A-Delta (rápidas, mielinizadas) para el dolor agudo, y Fibras C (lentas, amielínicas) para el dolor crónico, hacia el sistema nervioso central.

Cuando un tejido es dañado, sus células liberan diferentes sustancias que producen dilatación de los vasos sanguíneos y, por consiguiente, mayor aporte de sangre hacia el área diana. Además, en los tejidos afectados, el exudado inflamatorio incrementa la permeabilidad capilar, migración leucocitaria, presencia de citoquinas y otros procesos locales que excitan e "irritan" las terminaciones nerviosas, imposibilitando el funcionamiento fisiológico de la región. Todo esto dentro de la llamada cascada del ácido araquidónico.

La respuesta inflamatoria ocurre con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado; cuando se mantiene de forma crónica hay destrucción de los tejidos locales, siendo difícil el restablecimiento de las funciones perdidas.

La inflamación puede ser de corta duración asociada al dolor fisiológico, pero cuando se mantiene mas allá de lo esperado, debe considerarse crónica y es el resultado

de la irritación de la neurona a nivel de los receptores por un tiempo prolongado, con períodos de mayor o menor intensidad. En tal estado es necesario un tratamiento eficaz, evitando efectos secundarios.

En este trabajo se discute la importancia del control clínico de la inflamación, con formulaciones específicas para diferentes localizaciones, utilizando mediadores tales como hormonas, neuropéptidos y otros, con dosis equivalentes a las presentes en el organismo, con la intención de restablecer las óptimas condiciones biológicas, evitando efectos colaterales indeseados, de acuerdo con la Medicina Fisiológica de Regulación.

Palabras clave: Dolor, inflamación, irritación neuronal, ciclooxigenasas, interleukinas,  $\beta$ -endorfina.

## Dolor

El dolor es un proceso complejo y lo podemos clasificar en cuatro categorías, a saber:

1. Fisiológico, relacionado con la preservación de la vida, asociado a un nivel de inflamación de corta duración.
2. Nociceptivo, está relacionado con la inflamación de larga duración y es generalmente crónico.
3. Neuropático, generalmente crónico, es resultado del daño, compresión o disfunción de los nervios periféricos o del sistema nervioso central (SNC). Generalmente, la inflamación está asociada al dolor, pero puede existir dolor sin inflamación, como es el caso del dolor neuropático.
4. Mixto, donde están involucrados diferentes factores; el mejor ejemplo es el dolor asociado al cáncer, que es crónico, permanente y difícil de controlar, donde se ha propuesto la utilización de analgésicos solos o combinados con opiáceos.<sup>1-7</sup>

En este trabajo discutiremos lo relacionado con la inflamación.

## Citoquinas en la inflamación

Las citocinas o citoquinas son polipéptidos producidos,

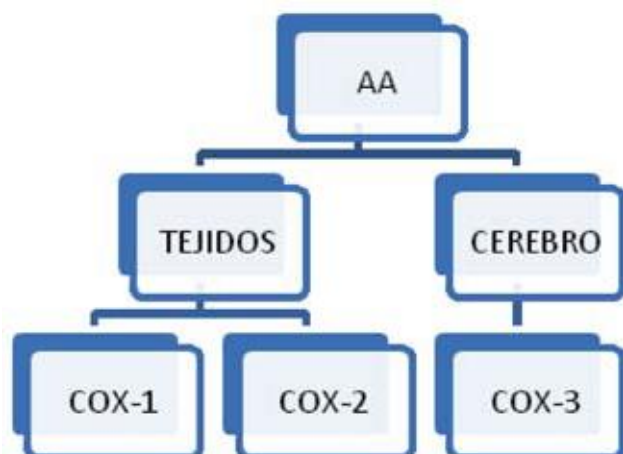
fundamentalmente, por los linfocitos y macrófagos activados, aunque también pueden ser originados por el tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca toman su nombre: linfocinas, monocinas e interleucinas o interleuquinas. La interleucina (interleukina) es una citoquina, su nombre proviene del griego *leukós* (blanco) y *kiné* (movimiento), actúa como mensajera química a corta distancia; su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones del sistema inmune y en el mecanismo de la inflamación. Es el principal medio de comunicación intercelular ante una agresión iniciando la respuesta inflamatoria. Hay citocinas proinflamatorias y otras antiinflamatorias. En la actualidad se conocen no menos de 33 interleucinas. Los linfocitos Th1 producen las interleucinas proinflamatorias IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, etc. Los linfocitos Th2 producen las interleucinas antiinflamatorias IL-4, IL-10, etc. El proceso complejo de la inflamación está regido en parte por el balance entre los linfocitos Th1 y Th2.<sup>8,9,10,11</sup>

La inflamación es un proceso fisiológico en respuesta a una agresión tisular. La lesión provoca la liberación de los fosfolípidos (FL) de la membrana celular, estos son transformados por acción de la enzima fosfolipasa A2 en ácido araquidónico (AA). El AA en presencia de la enzima ciclooxigenasa (COX) genera prostaglandinas (PGs). Las PGs excitan las terminaciones nerviosas (nociceptores) desencadenando la sensación de dolor y comenzando el proceso inflamatorio en el sitio de la lesión, donde se liberan otros mediadores tales como bradiquinina, histamina, potasio, óxido nítrico, interleuquinas, etc.

A la fecha, se ha demostrado que existen diferentes vías a partir de la transformación del AA:

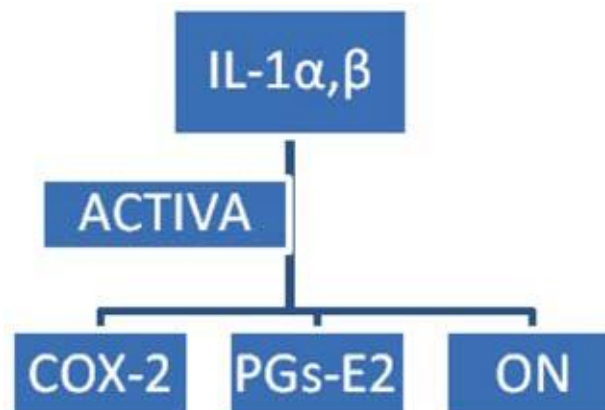
- 1- La vía de la 5-lipooxigenasa hacia los leucotrienos (LT), que son extremadamente constrictores de la musculatura lisa, participan en los procesos de inflamación crónica aumentando la permeabilidad vascular y favoreciendo el edema de la zona afectada. El ácido acetilsalicílico a bajas dosis es inhibidor específico de esta vía, evitando además la acción de los tromboxanos. ►

- 2- La vía de la COX-1 (tejidos) hacia las prostaglandinas E2, con el resultado de estimular los receptores de dolor; además, tiene las prostaglandinas citoprotectoras que preservan fundamentalmente las funciones del estómago y riñones; aquí los AINES (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos) son inhibidores de esta vía en dosis terapéuticas, pero no inhiben la vía de la lipooxigenasa y por tanto no suprimen la formación de leucotrienos.
- 3- La vía de la COX-2 (tejidos) hacia las prostaglandinas, relacionadas fundamentalmente con la inflamación; aquí los AINES convencionales son inhibidores de esta vía si se utilizan en altas dosis o si se emplean los AINES COX-2 selectivos como la nimesulida o el celecoxib, en dosis terapéuticas, que son bajas con respecto a otros AINES.<sup>12,13</sup>
- 4- La vía de la COX-3 (cerebro, corazón) involucrada con las prostaglandinas relacionadas con la fiebre; aquí el paracetamol ha mostrado inhibición específica de esta vía (Figura 1).<sup>14,15</sup>

**Figura 1**

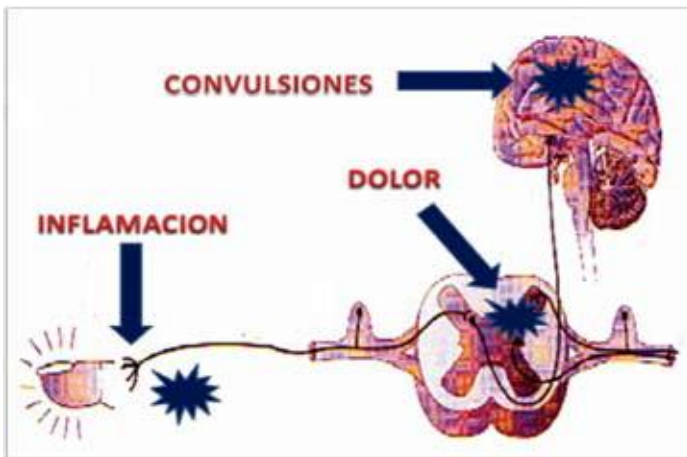
Existe la inhibición de las prostaglandinas a partir del bloqueo de la fosfolipasa donde los esteroides han mostrado efectividad terapéutica. De igual forma las interleuquinas, además de activar la COX 2, estimulan la enzima óxido nítrico sintetasa, incrementando los niveles de óxido nítrico (ON) a partir de la L-arginina

actuando como un radical libre, como elemento pro-inflamatorio de acción local y corta duración; aquí los salicilatos pueden disminuir los niveles de ON (Figura 2). En todos estos casos es importante mencionar los efectos secundarios de los medicamentos señalados anteriormente.

**Figura 2**

Por todo lo anterior, se destaca que las IL-1α, IL-1β son el principal factor para desencadenar la inflamación, pues activan la COX 2, responsable de provocar irritación de los nociceptores. Del mismo modo, una disminución de β-endorfinas es uno de los factores que mantienen el dolor neuropático, en ambos casos por tiempo prolongado de forma crónica.

Entonces, podemos definir que cuando existe una irritación neuronal del nociceptor, la expresión clínica es la inflamación; aquí las interleuquinas son el factor más importante en su evolución, mientras que a nivel del sistema nervioso central, el disturbio es sináptico y está modulado en gran medida por los niveles del glutamato, neurotransmisor excitatorio, y las β-endorfinas, con gran potencia analgésica, que juegan un papel importante en su control; la manifestación clínica es el dolor (neuropático). Y por último, la irritación cortical se traduce en convulsiones; dicha expresión es diferente según el lugar del sistema nervioso donde ocurre la irritación de la neurona (Figura 3).

**Figura 3**

### Utilización de bajas dosis

Uno de los principios de la Medicina Fisiológica de Regulación es ofrecer formulaciones con bajas dosis, en presentaciones homeopáticas, con la intención de evitar los efectos secundarios indeseables de los remedios utilizados.

Las presentaciones homeopáticas se crean con sustancias de origen vegetal, animal y/o mineral y pueden ser preparadas en dos principales diluciones: Decimal (X) y Centesimal (C). La primera cuando una parte de la tintura madre (TM) es diluida en nueve partes (total 10 partes), mientras que en la segunda, una parte de TM en 99 partes (total 100 partes), repitiendo el procedimiento hasta obtener la dilución deseada, 1X, 2X o 1C, 2C, 3C, 4C etc., así se clasifican en Baja Dilución, entre 2X - 8X o 1C - 4C (10-2-10-8), Dilución Intermedia, entre 9X - 23X o 5C - 11C (10-9-10-23) y Alta Dilución, por encima de 24X o 12C (>10-24). En las dos primeras diluciones se mantienen moléculas activas; por el contrario, la alta dilución no contiene moléculas activas, por exceder el número de Avogadro. Finalmente, para que las diluciones sean terapéuticamente efectivas es necesario complementar el proceso con la dinamización, que consiste en la agitación vigorosa que le da propiedades particulares a estas presentaciones.<sup>16,17</sup>

Es conocido que el nanogramo (ng) equivale a la millonésima parte de un gramo ( $0.000000001\text{g} = 10^{-9}$ ), mientras que el picogramo (pg) es equivalente a la billonésima parte ( $0.000000000001\text{g} = 10^{-12}$ ), de igual forma el microgramo es  $10^{-6}$ .

Por otro lado, las hormonas, neurotransmisores, citoquinas etc., son compuestos liberados en concentraciones mínimas al torrente sanguíneo, que actúan como verdaderos mensajeros químicos que transmiten señales de una parte del cuerpo a otra generando diferentes respuestas biológicas. En cuanto a las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, son considerados como un grupo hormonal más, actúan localmente como tales, aunque a veces tienen la capacidad de actuar sobre tejidos distantes. Todos ellos intervienen en muchos procesos fisiológicos, tales como la inflamación en concentraciones que corresponden entre  $10^{-12}\text{g}$  y  $10^{-9}\text{g}$  (9X-12X o C4-C6) respectivamente, que son las diluciones más utilizadas en las formulaciones de la Medicina Fisiológica de Regulación.

Por otra parte, bajas dosis menores a 4C estimulan los procesos biológicos. A medida que se aumentan, los efectos varían: regulan, bloquean o inhiben. Se ha comprobado experimentalmente en la anguila, que presentó los siguientes resultados al suministrarle aconitum en diferentes dosis:  $10^{-5}\text{M}$ , el resultado es fibrilación cardíaca;  $10^{-7}\text{M}$ , bradicardia; y  $10^{-18}\text{M}$ , ningún efecto sobre el corazón.<sup>18</sup> Otros estudios demuestran que las bajas dosis interactúan a nivel del núcleo celular, mientras que con altas concentraciones el efecto es a nivel citoplasmático.<sup>19</sup>

### Conclusión y recomendaciones

La Medicina Fisiológica de Regulación ha venido a cubrir un espacio necesario en el control de dos problemas, a saber: el dolor y la inflamación, a pesar de la existencia de los AINES por más de un siglo, con un enfoque biológico, respetando los procesos fisiológicos sin el riesgo de los efectos secundarios indeseados asociados a los medicamentos conocidos a la fecha.

Resulta bien conocido que la liberación de los mediadores directos de hiperalgesia es secundaria a la liberación de interleucinas en el proceso de inflamación, particularmente las IL-1 $\alpha$  y IL-1 $\beta$ , responsables de la irritación de



los nociceptores a través de las PGs. De igual forma, la bradiquinina puede contribuir con liberación adicional de citocinas (interleucinas) mediada al parecer por el TNF $\alpha$ . Los AINES tienen la intención de bloquear la COX-2 en altas dosis, o de forma selectiva como con el celecoxib; por su parte, la nimesulida inhibe la liberación del TNF $\alpha$ ; en todos los casos disminuyen los niveles de citocinas, logrando el efecto antiinflamatorio por reducción de las PGs.<sup>13,12</sup>

De igual forma, los corticoides reducen las PGs por estimulación de lipocortina que bloquea la actividad de la fosfolipasa A2 inhibiendo la liberación de citoquinas. Por otra parte, los salicilatos disminuyen los niveles de citocinas por inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa, con lo cual disminuyen los niveles de ON a partir de la L-arginina. Adicionalmente, la propuesta de los medicamentos para aliviar el dolor neuropático se ha inclinado por la utilización de antidepresivos y otros, especialmente para el asociado a la neuropatía diabética y la fibromialgia.<sup>20,21</sup> Este tipo de dolor está modulado en gran medida por los niveles de los neurotransmisores glutamato (excitatorio) y las  $\beta$ -endorfinas (inhibitorio), de gran potencia analgésica.

Con todos estos antecedentes se pueden entender mejor los objetivos de la Medicina Fisiológica de Regulación que presenta, en el caso particular del control del dolor, 10 medicamentos inyectables y otros orales, que incluyen en sus formulaciones las Anti-Interleuquinas (Anti IL-1  $\alpha$  y  $\beta$ ) y las  $\beta$ -endorfinas, con la intención de actuar a nivel fisiológico en el complejo proceso de la inflamación y el dolor, sin los efectos secundarios de los medicamentos conocidos,<sup>22</sup> con excelentes resultados en bursitis, epicondilitis, fibromialgia, artrosis de cadera y rodilla, entre otros.<sup>23,24,25</sup>

El potente efecto antiinflamatorio de estos productos se debe a varios factores: la Anti IL-1  $\alpha$  y  $\beta$ , inhibe la COX-2, PGs y el ON, obteniendo los mismos resultados de los AINES, esteroides y salicilatos, respectivamente, sin contraindicaciones ni efectos secundarios.<sup>8</sup>

Por más de un siglo se ha luchado en la noble tarea de aliviar el dolor, en este trabajo exponemos los resultados encomiables de un grupo de científicos reunidos en

Italia, que han aportado nuevas ideas para el control del dolor y la inflamación, dando como resultado el novedoso concepto de Medicina Fisiológica de Regulación, que tiene el mismo objetivo de contribuir en la esperanza de toda persona de sentirse libre de dolor, pero sin los efectos secundarios indeseados. Deseamos que este sea un comienzo alentador para que la comunidad médica cuente con un nuevo método en la batalla sin cuartel contra esos males, que son el dolor y la inflamación. **DOLOR**

## Bibliografía

- Urgelles LA. Dolor nociceptivo vs. neuropático: Medicina Fisiológica de Regulación (FMR) nuevo enfoque para su control. *Rev Mexicana de Algología* 2008;5:10:17-22.
- Urgelles LA. Nociceptive Pain vs. Neuropathic Pain - A new classification for Pain Control. *Physiological Regulating Medicine, Italy* 2008;1:39-42.
- Urgelles LA. La clínica del dolor en oncología: un objetivo inmediato. *Rev Cub Oncol* 1989; 5:1-2:51-64.
- Urgelles LA. Dolor y Cáncer. *Rev. Selecta Médica. Colombia* 1998;9:3:25-26.
- Ventafrida V, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59:851-856.
- Ventafrida V. Continuing care: a major issue in cancer pain management. *Pain* 1989;36:137-143.
- Russell KP. Three-step analgesic for management of cancer pain. *Medicine News* 2007;5:6:81-91.
- Milani L. Inflammation and Physiological Regulating Medicine: New ideas and innovative medical products. *PRM*, 2007;1:19-27.
- Lester, A.D. Chemokines-chemotactic molecules that mediate inflammation. *Journal of Medicine. New England*, 1998;338:436-445. (Citado por 8-Milani, L.)
- Bianchi I. Th1/Th2 Balance Diluted and Potentized Cytokines, *The Role of Physiological Regulating Medicine in Immunoregulation*. Loyola University, Chicago, USA. Nov. 2007.
- Brynskov J, et al. Increased concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor in endoscopic mucosal biopsy specimens with active inflammatory bowel disease. *Gut* 1992; 33:1:55-58.
- Urgelles LA. Nimesulida: nuevo AINE en el alivio del dolor asociado al cáncer /Nimesulide: a new NSAID associate in the mitigation of cancer pain. *Clin Méd HCC Venezuela* 1996; 1:2 :78-82.
- Urgelles LA and LF Cifuentes. Celebrex (celecoxib). Analgésico del milenio. *J Clínica en Odontología. Venezuela*, 2002; 17(2): 105-109.
- Chandrasekharan NV et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (21):13926-31.
- Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors. *Thrombosis Research* 2003; 110:5-6:269-272.
- Linde L et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effect? A meta-analysis of placebo controlled trials. *Lancet*. 1997; 350:834-843. (Citado por 17-Ricottini, L)
- Ricottini L. From homeopathy to physiological regulating medicine: highlights. *Physiological Regulating Medicine, Italy* 2008; 1: 31-35.
- Pennec JP and M Aubin: Effect of Aconitum and Veratrum on the isolated perfused heart of common eel (Anguilla). *Comp Biochem physiol* 1984; 776:367-369. (Citado por 8-Milani, L.).
- Stumpf WE. J. *Pharmacol Toxicol Methods* 2005; 51:1:25. (Citado por 8-Milani, L.).
- Kuritzky L and G Samraj: Current treatments in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine News* 2007; 5: 6: 11-20.
- Gupta K. Prevalence, diagnosis and management of fibromyalgia. *Medicine News* 2007; 5: 6: 32-36.
- Milani L. *Pain Management. Guna Injectable Ampoules*. Guna S.p.a., Italy, 2007. www.gunainc.com
- Urgelles LA. *Medicina Fisiológica de Regulación en el manejo del Dolor*. 3er. Tour Mexico, 2008.
- Milani L. Homeomesotherapy for pain management in primary chronic coxarthrosis with a homeopathic injectable formulation. *Physiological Regulating Medicine* 2006; 1: 9-18.
- Milani L. *Innovative Treatment concepts in Traumatology, Fibromyalgia, Pain and Sport Medicine with PRM. Syllabus*. 3rd US National Tour. November 2007.